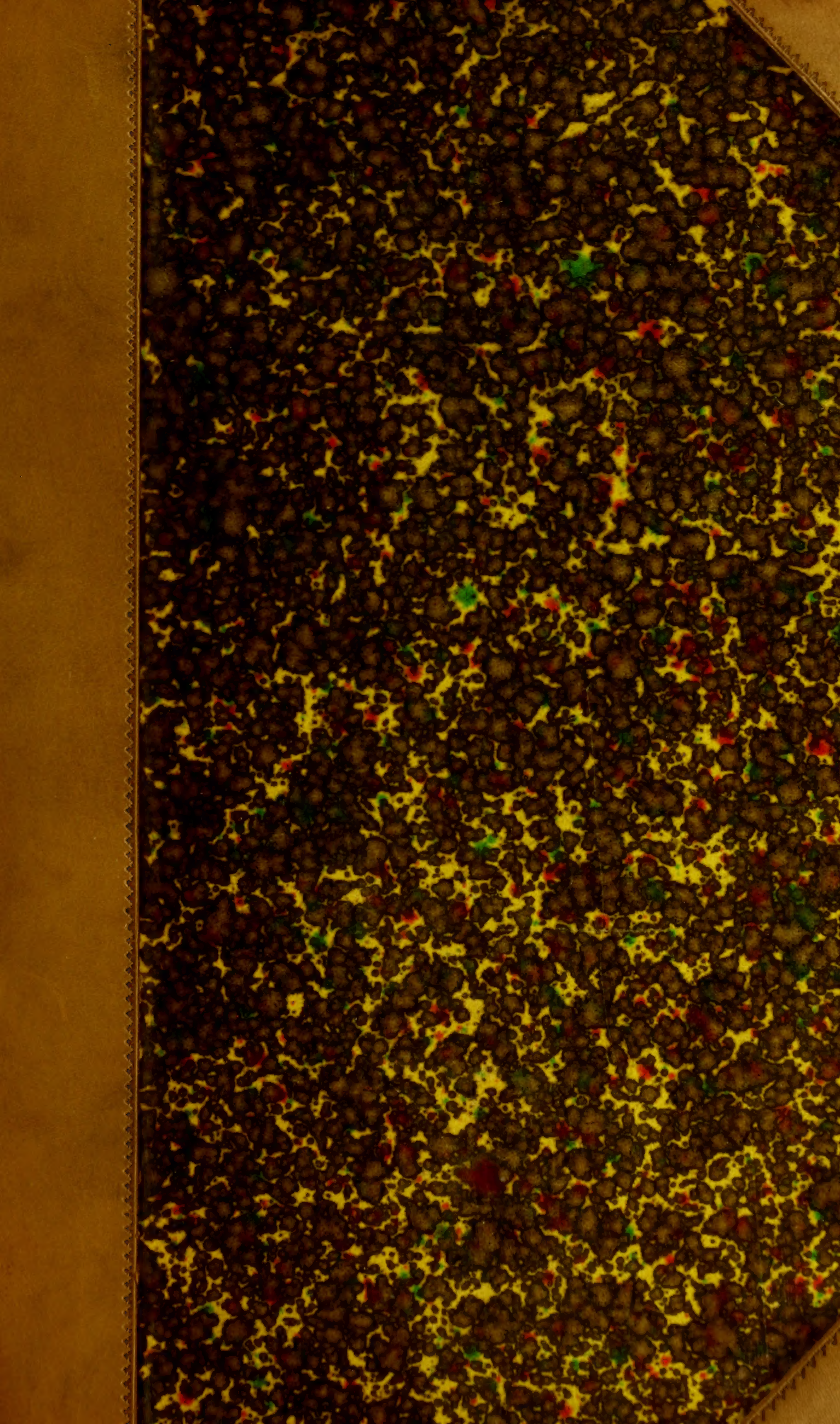



R.C.P. EDINBURGH LIBRARY

Handbuch

der

pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin, Prof. Dr. **Axenfeld**, Freiburg i. B., Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest, Prof. Dr. **M. Beck**, Berlin, Privatdozent Dr. **Blumenthal**, Berlin, städt. Ober-Tierarzt **Bongert**, Berlin, Professor Dr. **O. Busse**, Greifswald, Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin, Stabsarzt Privatdozent Dr. **Dieudonné**, Würzburg, Dr. **F. Doflein**, München, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Dönitz**, Berlin, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Ehrlich**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **van Ermengem**, Gand (Belgien), Prof. Dr. **Th. Escherich**, Wien, Privatdozent Dr. **E. Friedberger**, Königsberg i. Pr., Tierarzt **Glage**, Hamburg, Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien, Prof. Dr. **M. Hahn**, München, Prof. Dr. **Armauer Hansen**, Bergen, Stabsarzt Dr. **Hetsch**, Berlin, Prof. Dr. **Hofer**, München, Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen, Tierarzt Dr. **Joest**, Stettin, Prof. Dr. **Kitt**, München, Prof. Dr. **W. Kolle**, Berlin, Reg.-Rat Prof. Dr. **H. Kossel**, Berlin, Dr. **O. Lentz**, Berlin, Prof. Dr. **von Lingelsheim**, Beuthen (Oberschlesien), Dr. **Lipstein**, Frankfurt a. M., Stabsarzt Prof. Dr. **Marx**, Frankfurt a. M., Prof. **El. Metschnikoff**, Paris, Dr. **Arthur Meyer**, Berlin, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Neisser**, Breslau, Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M., Dr. **F. Neufeld**, Berlin, Prof. Dr. **Nocard**, Alfort, Dr. **C. Oppenheimer**, Berlin, Prof. Dr. **Ostertag**, Berlin, Prof. Dr. **Paltauf**, Wien, Dr. **J. Petruschky**, Danzig, Prof. Dr. **M. Pfaundler**, Graz, Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg, Prof. Dr. **Preisz**, Budapest, Dr. **S. von Prowazek**, München, Marine-Oberstabsarzt Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel, Prof. Dr. **Schlegel**, Freiburg i. B., Privatdozent Dr. **Scholtz**, Königsberg, Prof. Dr. **Sobernheim**, Halle a. S., Prof. Dr. **A. Wassermann**, Berlin, Hofrat Prof. Dr. **Weichselbaum**, Wien, Prof. Dr. **Wernicke**, Posen, Dr. **Wladimiroff**, Petersburg,

nebst mikrophotographischem Atlas, zusammengestellt von
Prof. Dr. E. Zettnow, Berlin,

herausgegeben von

Prof. Dr. W. Kolle und **Prof. Dr. A. Wassermann**
in Berlin

Erster Band.

Mit 3 Tafeln und 376 teilweise farbigen Abbildungen im Text.



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1903.

Inhaltsverzeichnis.

VORWORT.

Die Bakteriologie und in innigem Zusammenhange mit ihr die Lehre von den Mikroorganismen in weiterem Sinne hat in den wenigen Jahren, seitdem ihr durch die Forschungen von ROBERT KOCH und PASTEUR eine sichere Grundlage zum wissenschaftlichen Ausbau gegeben worden war, eine solche Ausdehnung in Bezug auf Vielseitigkeit der Probleme, Menge der neuermittelten Thatsachen und Umfang der Litteratur angenommen, dass ein einzelner Mensch unmöglich die Menge des Dargebotenen, den Schatz des bei Tausenden von Versuchen und Beobachtungen gewonnenen Materials übersehen kann. Die Natur der jungen Wissenschaft, bei welcher das Tierexperiment mit seinen zahllosen Modifikationen eine so große Rolle spielt, bringt es mit sich, dass vieles der Oeffentlichkeit überliefert wird, dessen Würdigung und Beurteilung nur demjenigen ohne allzu großen Zeitaufwand möglich ist, welcher selbst auf dem betreffenden Gebiet forschend und nachprüfend gearbeitet hat und mit der Litteratur völlig vertraut ist. Es sind wieder Spezialgebiete und Spezialisten sozusagen innerhalb der Spezialwissenschaft, der Bakteriologie, entstanden. Es wiederholt sich hier also dieselbe Erscheinung, die auch bei anderen biologischen Wissenschaften zu Tage tritt. Sicher nicht zum Schaden des Fortschrittes der Forschung und Wissenschaft! Aber eben deshalb erscheint es auch unmöglich, dass ein Bearbeiter den Stoff meistert; ganz abgesehen davon, dass bei der Bearbeitung des großen Gebietes seitens eines einzelnen so lange Zeit vergehen würde, dass bei der Vollendung des Ganzen das zuerst Geschriebene bereits durch neue Funde wieder überholt wäre. Und gerade in der Bakteriologie, wo tausend Hände an allen Teilen der Erdoberfläche emsig thätig sind, um immer mehr Licht in die interessanten, aber zum Teil noch dunklen Einzelheiten der Kunde von den Mikroorganismen zu tragen, sind oft schon innerhalb weniger Jahre viele Thatsachen durch neue überholt und außer Kurs gesetzt worden. Aus diesem Grunde haben wir, als von der Verlagsbuchhandlung an uns die Aufforderung erging, ein Handbuch der pathogenen Mikroorganismen herauszugeben, möglichst viele Bearbeiter heranziehen zu müssen geglaubt. Nicht nur ein rasches Erscheinen des Werkes, wenn möglich im Verlaufe eines Jahres,

schien uns nur auf diesem Wege erreichbar, sondern auch die gründliche Bearbeitung des Stoffes in Form kritisch gesichteter und erschöpfender Monographieen mit umfassenden Litteraturnachweisen nur so möglich zu sein. Die große Zahl der saprophytischen Mikroorganismen aber glaubten wir nicht in den Rahmen des Werkes aufnehmen zu brauchen. Es sind vor allem in dem Werke C. Flügges: »Die Mikroorganismen« die meisten und jedenfalls alle wichtigen saprophytischen Mikroorganismen dargestellt worden, sodass wir zur Ergänzung des vorliegenden in erster Linie auf dieses treffliche Buch verweisen können. Indessen haben wir, trotzdem wir uns bei der Verteilung des Stoffes in den einzelnen Kapiteln auf die pathogenen Mikroorganismen beschränkt haben, gleichwohl den allgemein zum Verständnis notwendigen Thatsachen, soweit sie sich auf Saprophyten beziehen, in dem Kapitel des I. Bandes: »Allgemeine Morphologie und Biologie« Aufnahme gewährt. Nur die mehr in das Gebiet der Botanik und Zoologie der niedersten Lebewesen, sowie den Bereich der landwirtschaftlichen Bakteriologie gehörenden Thatsachen finden sich nicht hier aufgeführt.

Um so inhaltsreicher und gründlicher und dabei auch kritischer ist die Bearbeitung der einzelnen Krankheitserreger — wir haben im Titel für diesen Begriff die Bezeichnung: »pathogene Mikroorganismen« gewählt — nach der Richtung ihrer ätiologischen Bedeutung, den Methoden der Diagnose in Bezug auf Differentialdiagnose, pathogenetische, klinische und epidemiologische Beziehungen gedacht. Diesen Abschnitten ist der größte Teil des ersten und zweiten Bandes gewidmet.

Der auf bakteriologisch-biologischen Methoden aufgebauten Immunitätsforschung haben wir dabei einen hervorragenden Platz eingeräumt. Haben wir von den Errungenschaften dieser modernsten Richtung bakteriologischer Forschung doch ebenso sehr für die theoretischen Vorstellungen über Infektion, Krankheitsverlauf und Pathogenese Nutzen gezogen wie für die praktische Medizin und Tierheilkunde bei der Diagnose, Prophylaxis und Therapie der Infektionskrankheiten, wie die Entdeckungen und Arbeiten von Pasteur, Koch, Behring, Ehrlich, Pfeiffer u. a. zeigen. Es ist deshalb der dritte Band des Werkes fast ausschließlich der Immunitätslehre gewidmet. Der zusammenfassenden Darstellung der theoretischen wie praktisch wichtigen Seiten der Lehre ist ein breiter Raum gewährt.

Die engen Beziehungen zwischen den durch pathogene Mikroorganismen hervorgerufenen Infektionskrankheiten der Menschen einerseits und der Tiere andererseits lassen eine strenge Scheidung in tierpathogene und menschenpathogene Mikroorganismen um so weniger geboten erscheinen, als bei einer ganzen Anzahl von Tier- und Menschenkrankheiten die gleichen Mikroorganismen die Erreger darstellen, und von dem Tier auf den Menschen und umgekehrt übertragen werden können. Es sind aber auch die ausschließlich bei Tieren vor-

kommenden, wichtigen pathogenen Mikroorganismen aufgenommen worden und werden von hervorragenden bakteriologischen Vertretern der Tierheilkunde bearbeitet.

Besondere Sorgfalt ist den Abbildungen zugewandt, für die dank der Munifizenz des Verlegers, des Herrn Dr. Gustav Fischer, nicht nur zahlreiche farbige Figuren und Abbildungen in Holzschnitten dem Text eingefügt sind, sondern auch Mikrophotogramme zur Verfügung stehen; diese stammen zum großen Teil aus der Sammlung des Herrn Prof. Dr. E. Zettnow, des Leiters der mikrophotographischen Abteilung des Instituts für Infektionskrankheiten, und sind in Form eines Atlas auf Tafeln zusammengestellt.

Trotz der verhältnismäßig großen Zahl von Mitarbeitern glauben wir zu der Annahme berechtigt zu sein, dass die Einheitlichkeit des Werkes darunter in keiner Weise leidet. Ja es erschien uns sogar geboten, nicht die Vertreter einer einzigen Richtung der Bakteriologie, einer engeren Schule sozusagen, zum Worte zu rufen. In so vielen Gebieten unserer Wissenschaft ist bei Theorie, Praxis und Deutung der Thatsachen und Versuche das letzte Wort noch nicht gesprochen, der Widerstreit der Meinungen, aus dem die Wahrheit hervorgeht, noch nicht beseitigt, und wird es in vielen wichtigen Punkten auch vorerst nicht werden. Gerade deshalb würde durch die Bearbeitung namentlich der Immunitätslehre, in der die Gegensätze hauptsächlich sich treffen und die Theorie eine größere Rolle als bei den übrigen Gebieten spielt, seitens eines Forschers oder Anhängers einer Theorie am ersten Einseitigkeit gezeitigt werden. Im letzten Grunde herrscht bei allen Mitarbeitern über die Grundzüge des Stoffes einheitliche Auffassung, die in der naturwissenschaftlich-rationellen Auffassung der Infektionskrankheiten als biologischer durch spezifische Mikroorganismen und nur durch diese hervorgerufenen Prozesse wurzelt. In dem Sinne und Geiste, der durch die großen grundlegenden Arbeiten R. Kochs und Pasteurs geweckt ist, ist jeder Forscher, der rationell arbeiten will, in letzter Instanz gezwungen weiter zu experimentieren. Zwar werden sich Wiederholungen in einigen Kapiteln auf den Grenzgebieten infolge der Verteilung des Stoffes an mehrere Autoren nicht vermeiden lassen. Es ist gehäuften derartigen Vorkommnissen indessen durch vorherige Veröffentlichung von Inhaltsübersichten vorgebeugt, es wird bei dem Erscheinen des Handbuches in Lieferungen sich noch bei der Drucklegung hier und da vermeiden lassen. Zudem werden einzelne Wiederholungen aber um so weniger störend sein, als die einzelnen Kapitel in sich abgeschlossene Monographien darstellen, die auch abgetrennt von den übrigen zur Lektüre wie zum Nachschlagen bestimmt sind. Jedes Kapitel bildet also gewissermaßen ein in sich abgeschlossenes Ganze, in dem die ätiologischen, diagnostischen, klinischen und epidemiologischen Beziehungen der einzelnen pathogenen Mikroorganismen

eingehend dargestellt sind unter Berücksichtigung der historischen Entwicklung. Gerade aus diesem Grunde hoffen wir, dass das Werk nicht nur als ein Nachschlagewerk in den Händen der engeren Fachgenossen, sondern auch zur Lektüre und Belehrung bei den Aerzten, Tierärzten und Studierenden gute Dienste leisten möge. Um so mehr, als es im Plane des Werkes liegt, die Ergebnisse der reinen Laboratoriumsforschung mit der praktischen Medizin, namentlich bei der Diagnose und Pathogenese der Infektionskrankheiten in möglichst nahe Beziehungen zu setzen. Und dieser Zusammenhang zwischen exakter Experimentalforschung und der mehr beobachtenden Klinik kann nicht eng genug sein. Das gleiche gilt für die prophylaktischen Maßnahmen, die auf den Ergebnissen der Laboratoriumsforschung und der biologischen Studien der rein gezüchteten Infektionserreger aufgebaut sind, aber erst durch die Verwertung und richtige Deutung epidemiologischer Thatsachen Wert für die praktische Medizin erhalten. Die Grundzüge eines von diesen Gesichtspunkten rationellen Systems der Prophylaxis haben deshalb im dritten Band eingehende Beschreibung erfahren.

Berlin, im März 1902.

W. Kolle. A. Wassermann.

I.

Ueberblick über die geschichtliche Entwickelung der Lehre von der Infektion, Immunität und Prophylaxe.

Von

Dr. Rudolf Abel,

Regierungs- und Medizinalrat in Berlin.

Infektion.

Dem Menschen auf niederer Stufe der Kultur erscheint jede Krankheit als etwas Uebernatürliches, als ein Dämon, der ihn anfällt. Mit zunehmender Kenntnis der Natur und ihrer Gesetze bricht sich Schritt für Schritt die Ueberzeugung Bahn, dass die meisten Krankheiten natürliche Ursachen haben. Nur bei den Seuchen, die mit so elementarer Gewalt plötzlich über das Volk hereinbrechen und selbst den Menschen in der Blüte der Kraft dahinstrecken, glaubt man noch lange übernatürliche Einflüsse zur Erklärung ihrer Entstehung heranziehen zu müssen. Mit der Entwickelung des Gottesbegriffes, der Erkenntnis Gottes als einer sittlichen Macht, gewinnt diese Auffassung nur an Wahrscheinlichkeit. Es ist dann die erzürnte Gottheit, die der sündigen Menschheit die Seuche als Strafe schickt. So handelt Jehova in der Bibel, Apollo in der Ilias. CELSUS und PLINIUS vertreten den gleichen Glauben. Das ganze Mittelalter hindurch bis ins 18. Jahrhundert hinein versäumt kein Buch über die Pest als erste Ursache der Seuche Gottes Zorn zu nennen. Für jede Seuche giebt es da bestimmte Heilige, die die Bitte bei dem Allmächtigen um Abwendung der Heimsuchung als Spezialität betreiben.

»Ich für meine Person halte nicht dafür, dass der Körper des Menschen durch einen Gott besudelt wird, das vergänglichste Geschöpf durch das heiligste Wesen«; eher würde Gott reinigen und sühnen, — und die Zauberärzte sprechen von gottgesandten Krankheiten nur, um ihre therapeutische Ohnmacht zu beschönigen. Zwar liest man so schon im Corpus hippocraticum. Aber als die Syphilis um 1500 epidemisch ausbrach, musste BRASSAVOLUS noch die Erklärung der Krankheit als Gottesstrafe abwehren mit der Frage, warum Gott denn nicht die Mörder schlage, statt der Wollüstigen, die so etwas besonders Schlimmes doch gar nicht verbrächen?

Sobald man überhaupt einmal anfing, nach natürlichen Ursachen auch für die Entstehung der Seuchen zu suchen, musste man notgedrungen zunächst in Veränderungen des alle umgebenden und allen gleichmäßig unentbehrlichen Mediums, der Luft, das krankmachende

Agens vermuten. Demgemäß lehrt die hippokratische Schule (de natura hominis cap. 10): »Wenn viele Menschen von einer Krankheit zu derselben Zeit befallen werden, so muss man dem die Schuld beimessen, was im weitesten Sinne Allen gemeinsam ist und was Alle am meisten gebrauchen; das ist aber dasjenige, was wir atmen.« Schädlich wirkt die Luft dann »infolge eines krankhaften Sekretes (νοσερή τις απόκρισις), das sie enthält.«

Dieses »krankhafte Sekret« in der Luft, das infizierend wirkt, »das **Miasma**, das der menschlichen Natur feindselig ist«, dachte man sich vom Altertume an und z. T. bis zur neuesten Zeit hin als etwas Putrides, Fauliges, das, in den Körper aufgenommen, dort wieder einen Fäulnisprozess — denn als solchen stellte man sich lange Zeit jede Infektion vor — erregt. So ist in der späteren Litteratur die ein krankhaftes Sekret enthaltende Luft des Hippokrates eine faulende, eine »verpestete« Luft geworden.

Die Ursachen der krankheitserregenden Luftfäulnis konnten mannigfachster Art sein. Galen nennt Unbeerdigtbleiben von Kadavern (daher die Seuchen im Gefolge von Kriegen!), Ausdünstungen von Sümpfen und abnorm hohe Wärme. Die spätere Zeit fügte dazu die verschiedensten Fäulnisprozesse an der Erdoberfläche und nahm auch krankmachende Exhalationen aus dem Erdinnern an.

Ursprünglich ließ man alle Seuchen, die man ja nur als graduell, nicht als generell verschieden ansah, durch verpestete Luft entstehen und sich auch durch sie verbreiten. Später lernte man immer genauer die Bedeutung der Ansteckung von Mensch zu Mensch und durch infizierte Objekte kennen, sah ferner ein, dass es von einander verschiedene Seuchen gebe, jede einzelne ihren besonderen Ansteckungsstoff haben müsse, und kam dadurch zu einer immer größeren Einschränkung in der Annahme einer miasmatischen Beschaffenheit der Luft als allgemeiner Ursache der Seuchen.

Im engsten Zusammenhange mit der Miasmentheorie entwickelte sich die Lehre von der Constitutio epidemica (κατάστασις λοιμώδης). Man musste schon früh die Beobachtung machen, dass faulige Beimengungen zur Luft nicht immer und überall Seuchen erzeugten. Oft erschienen Seuchen, ohne dass man überhaupt etwas von abnormer Beschaffenheit der Luft wahrnahm. Sporadisch vorhandene kontagiöse und nicht kontagiöse Krankheiten nahmen bisweilen plötzlich epidemische Ausbreitung an und gingen ebenso unerwartet wieder zurück. Diese auffallenden Beobachtungen suchte man zu erklären durch Annahme einer wechselnden epidemischen Konstitution, deren Begriff namentlich seit dem 17. Jahrhundert sich herausbildete. Je nach dem Verhalten der Luft, der Witterung, der klimatischen Faktoren insgesamt, den Vorgängen im Erdinnern und den Bewegungen der Gestirne sollten die Menschen bald zu dieser, bald zu jener Art von Krankheiten mehr geneigt sein, sei es nun, dass die Krankheit aus inneren Ursachen im Körper sich entwickele, sei es, dass die Krankheitsursache außerhalb des Körpers vorhanden sei. Die Krankheitskonstitution war bald entzündlich, bald biliös, bald rheumatisch u. s. w., je nachdem diese oder jene Art von Krankheiten vorherrschte. Nachzuweisen, welche Faktoren denn nun die verschiedenen epidemischen Konstitutionen, den Wechsel des Genius epidemicus bedingten, gelang trotz aller Beobachtungen der Witterung, des Barometerstandes, später auch der Luftelektrizität u. s. w. nicht. Ueber die »occulta quaedam qualitas« der Luft kam

man nicht hinaus. Ehrliche Forscher wie SYDENHAM (um 1650) und VAN SWIETEN (um 1750) gestanden ohne Umschweife die Erfolglosigkeit aller ihrer Bemühungen zur Aufklärung ein und spätere Autoren thaten nur, waren aber nicht erfolgreicher.

Im Laufe der Zeit entwickelte sich dann immer fester der Begriff der Existenz eines besonderen spezifischen Krankheitsgiftes für jede Infektionskrankheit. Die erste Choleraepidemie 1830—1837 auf europäischem Boden wurde noch meist auf eine besondere epidemische Konstitution zurückgeführt. Sie galt nicht als eine durch ein besonderes, ihr eigenes Agens hervorgerufene Seuche, sondern als das »entwickelteste Produkt einer seit dem Jahre 1824 zur Herrschaft gelangten gastrisch-nervösen Krankheitskonstitution«, die wie bei anderen großen Seuchen früherer Jahrhunderte von Osten nach Westen fortschreite. Die Ursachen dieser Konstitution kannte man nicht: man sah nur in allerlei gleichzeitigen Naturereignissen, Erdbeben, Vulkaneruptionen, dem vorausgehenden Erscheinen der Influenza weitere Aeußerungen desselben Genius epidemicus. Erst von der zweiten Choleraepidemie in den 40er Jahren ab wurde die Annahme eines spezifischen Choleragiftes allgemeiner. Damit änderte sich die Auffassung der epidemischen Konstitution von Grund aus. Die Verhältnisse der Außenwelt konnten nun nur noch insoweit von Einfluss sein, als sie die »örtliche und zeitliche Disposition« für die Entwickelung und Verbreitung des Krankheitsgiftes und die »individuelle Disposition« der Menschen für die Wirkung dieses Giftes schafften.

Im Laufe der Zeit brauchte man den Begriff »Miasma« immer ausgesprochener als Gegensatz zu dem des »Contagium«. Unter vielfachem, hier nicht näher zu verfolgendem Wechsel der Begriffsbestimmungen kam man schließlich in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zu folgender Definition (PETTENKOFER : Miasmatisch waren die Infektionskrankheiten, die nicht von Mensch zu Mensch direkt ansteckten, bei denen das Krankheitsgift vielmehr von der Außenwelt her in den Körper eindrang, mochte es nun dort entstanden sein, mochte es aus dem Körper eines Kranken stammend in der Außenwelt erst einem »Reifungsprozess« unterliegen müssen, ehe es wieder infizieren konnte. Kontagiös waren die Krankheiten, die direkt von Mensch zu Mensch oder durch Vermittelung infizierter Objekte, in denen das Ansteckungsgift weitere Veränderungen nicht durchzumachen hatte, sich übertrugen.

Am reinsten hat sich die alte Miasmenlehre, die Entstehung der Infektion durch faule Luft, bis weit ins 19. Jahrhundert für das Fleckfieber, den Hospitalbrand und die Puerperalinfektionen erhalten. Man glaubte mit Sicherheit darauf rechnen zu können, diese Krankheiten ausbrechen zu sehen, wenn man eine größere Zahl von Gefangenen, Verwundeten, Wöchnerinnen in engen, schlecht ventilierten Räumen zusammenpferchte. Die Luft werde da durch die Ausdünstungen der Menschen derartig verdorben, dass sie die Gifte der erwähnten Krankheiten erzeuge, die dann im Körper zu Kontagien umgewandelt würden und sich durch Ansteckung weiter verbreiteten. Diphtherie und Erysipel galten ähnlich bis in die neueste Zeit vielen Aerzten (in England anscheinend selbst noch heute) als die Reaktion auf die Einatmung fauler Gase. MURCHISON verfocht noch um 1860 die Ansicht, die übrigens selbst GRIESINGER für zulässig hielt, dass die Einatmung von Kloakengasen Abdominaltyphus hervorbringen könne; allerdings gab er zu bedenken, dass am Ende nicht die stinkenden Dünste, sondern neben ihnen vorhandene, für die Sinne nicht wahrnehmbare giftige Gase das Krankmachende seien.

Mit der Miasmentheorie kombinierte sich bereits im Altertum die Erkenntnis der **Kontagiosität** mancher Krankheiten.

Schon die alten Perser, wie HERODOT berichtet, und ebenso die Israeliten, wie die Bibel zeigt, wussten, dass der Aussatz von einem Menschen auf den andern übergehen kann. ISOKRATES kennt die Ansteckungsfähigkeit der Schwindsucht. THUKYDIDES erwähnt die Kontagiosität der attischen Seuche zur Zeit des Peloponnesischen Krieges. ARISTOTELES wirft in seinen Problemata die Frage auf, warum von allen Krankheiten am meisten die Pest (ὁ λοιμός, d. h. nicht unsere Pest, sondern ein Sammelbegriff für Seuchen überhaupt, wie auch bei den späteren Autoren bis zum 16. Jahrhundert hin) vom Kranken auf die ihm nahenden Gesunden übergehe, und giebt die Antwort, dass für die Pest eben die meisten Menschen empfänglich seien. Ganz logisch erörtert er des weiteren die Frage, warum zwar Gesunde durch die Nähe von Kranken krank, umgekehrt aber nicht Kranke durch die Nähe Gesunder gesund würden? GALEN nennt als ansteckende Krankheiten Pest, Krätze, Ophthalmie, Auszehrung und Lyssa; ferner sind ihm alle Kranken mit stinkenden Ausdünstungen kontagiös. RHAZES (um das Jahr 900) giebt etwa dieselben Krankheiten als kontagiös an.

Als gegen 1500 die Syphilis epidemisch aufzutreten begann, lernte man in ihr eine neue, ganz augenscheinlich durch Ansteckung sich verbreitende Krankheit kennen. Freilich wollten manche Autoren auch von ihr behaupten, sie pflanze sich miasmatisch fort, aber diese Meinung hielt doch genauer Prüfung nicht stand; nur bei der Geistlichkeit müsse man »frommer Weise« auch Ansteckung durch die Luft für möglich halten, sagt nicht ohne Schelmerei im Jahre 1502 ALMENAR.

Es war mit unter dem Eindruck der Syphilis, dass im Jahre 1546 FRACASTOR sein Buch »de contagione« schrieb, in dem zum ersten Male die Theorie der Kontagion zusammenfassend behandelt wird. Die von FRACASTOR aufgestellte Einteilung der Kontagion in solche per contactum, per fomitem et per distans wurde bald allgemein angenommen und erhielt sich bis zum 18. und 19. Jahrhundert in Gebrauch. Die contagio per contactum bedarf keiner Erläuterung. Die per fomitem erfolgende ist die Ansteckung durch infizierte Gegenstände. Namentlich poröse Stoffe aller Art, wie Kleider, Betten, Baumwolle waren fomites, weil sich in ihren Poren der ursprünglich meist gasförmig gedachte Infektionsstoff besonders gut festsetzen konnte. Erfolgte Uebertragung der Infektion durch gesunde Menschen, eine Art der Verschleppung, die schon im Mittelalter bekannt war, so war dies ebenfalls contagio per fomitem. Ebenso konnten Tiere, bei der Pest z. B. Hunde und Katzen in ihrem Fell, Insekten an ihren Saugorganen und Beinen als fomites den Ansteckungsstoff verschleppen. Die contagio per distans ist die Ansteckung durch die Ausdünstungen des Kranken über kleinere oder größere Entfernung hin. Ist die Entfernung eine größere, so nähert sich diese Art kontagiöser Verbreitung, wie man leicht einsieht, der miasmatischen; der Kranke stellt dann die Fäulnisquelle dar, von der aus die Luft verpestet, infektiös gemacht wird. Um den Unterschied festzuhalten, stellte man den Satz auf: Morbus contagia, mors miasmata gignit: Contagium entwickelt sich nur vom kranken Menschen aus, Miasma nur aus toter Materie.

Dieser Satz blieb im wesentlichen das Leitmotiv für die Auffassung von Miasma und Contagium. Er war aber mehr theoretisch konstruiert, als praktisch brauchbar; denn wie hätte man wohl bei den ad distans infi-

zierenden, also mit einem leicht flüchtigen Contagium versehenen Krankheiten in praxi unterscheiden sollen, ob ein neuer Krankheitsfall auf miasmatische Beschaffenheit der Luft oder auf Zuwehen der kontagiösen Atmosphäre eines in der Nähe liegenden Kranken zurückzuführen war? Eine genaue Abgrenzung von Miasma und Contagium war denn auch bei vielen Krankheiten eine missliche Sache und die Ansichten schwankten beständig. Im allgemeinen gewann unter dem Einflusse der allmählich immer besser werdenden Unterscheidung und Diagnostik der verschiedenen Krankheiten, der sorgfältigeren Verfolgung des Zusammenhanges zwischen den einzelnen Fällen einer Epidemie, des seit dem 18. Jahrhundert erbrachten Nachweises der Verimpfbarkeit mancher Krankheiten von Individuum zu Individuum (Pocken, Masern, Pest, Tierkrankheiten) das Contagium immer mehr an Bedeutung auf Kosten der Miasmenlehre.

Wie fest die alten Vorstellungen von der miasmatischen Entstehung der Infektionskrankheiten hafteten, mag ein Beispiel zeigen. Schon im 14. Jahrhundert erkannte man in Italien, dass die Pest nicht autochthon entsteht und durch die Luft verbreitet wird, sondern durch den menschlichen Verkehr vom Orient in die Seestädte verschleppt wird. Aber noch um 1650 schreibt der grundgelehrte Kircher in Rom, dass Seestädte so oft an der Pest zu leiden hätten, erkläre sich dadurch, dass das Meer oft faulende, die Luft verpestende Kadaver von Menschen und Tieren ans Land werfe. Auch heutzutage kann man selbst bei gebildeten Laien noch wundersame Ideen über die Bedeutung verdorbener Luft für die Entwickelung von Infektionskrankheiten finden.

Besonders heftig wurde die Diskussion darüber, ob eine epidemische Krankheit miasmatisch oder kontagiös sei, vom Ende des 18. Jahrhunderts an und später unter dem Eindrucke des Auftretens der Cholera in Europa und des Wiedererscheinens der Beulenpest im Orient. Die Frage war nicht nur theoretisch interessant, sondern auch praktisch wichtig, weil von ihr die Entscheidung abhing, ob man durch Sperren, Quarantänen und Isolierung der Kranken oder durch allgemeine Sanierung der Umgebung des Menschen, durch Reinigung von Luft, Wasser, Boden, Wohnungen die Krankheit zu bekämpfen habe. Den üblichen Verlauf des Streites kennzeichnet Henle 1853 treffend, wenn er sagt: »Bei jeder bedeutenden Epidemie pflegt sich die ärztliche Welt in zwei Lager, Miasmatiker und Kontagionisten zu teilen und schließlich dadurch zum Frieden zu gelangen, dass beide Ursprungsweisen anerkannt werden, nur dass bei verschiedenen Seuchen konstant hier die miasmatischen, dort die kontagiösen Fälle die Regel bilden.«

Im ganzen war die Sachlage einfach derart, dass man miasmatische Verbreitung annahm, wenn man Ansteckung von Person zu Person oder durch Objekte, die von Kranken infiziert waren, nicht nachweisen konnte. Von der Höhe unseres Wissens, im Besitz der Kenntnis von der Aetiologie der wichtigsten Infektionskrankheiten können wir sagen, dass eine Krankheit um so eher als miasmatisch erscheinen musste, je weniger leicht zu verfolgen der Weg ist, den die Krankheitskeime zu nehmen pflegen, wenn sie von einem Individuum auf ein anderes übergehen.

Typus der rein miasmatischen Krankheiten war stets die Malaria, bei der nie Ansteckung von Mensch zu Mensch zu erweisen war. Schon ihr Name (mal aria) zeigt, dass man sie sich durch Einatmung verdorbener Luft entstanden vorstellte. Als eminent miasmatisch galt gewöhnlich auch die Influenza, weil, wenn sie ausbrach, das massenhafte Erkranken der

Menschen viel eher aus einer miasmatischen Beschaffenheit der Luft als durch Kontagion erklärbar schien. Typen der rein kontagiösen Krankheiten waren die Syphilis und bis zur Wiederentdeckung der Krätzmilbe um 1840 auch die Krätze, da in diesen Krankheiten bei sorgfältigem Suchen immer die Kontagion nachzuweisen war. Auch die Lyssa galt als rein kontagiös, nur mit dem Unterschiede, dass ihr Contagium nach einer bis weit ins 19. Jahrhundert angenommenen Ansicht nicht bloß übertragen werde, sondern auch in einem geeigneten Individuum sich spontan bilden könne, z. B. im Hunde unter dem Einfluss der Sommerhitze. Diese Ansicht war einfach deshalb aufgestellt worden, weil es nicht stets gelang, für den ersten wütigen Hund an einem Orte die Infektionsgelegenheit aufzufinden.

Zwischen den rein kontagiösen und den rein miasmatischen Krankheiten standen die miasmatisch-kontagiösen, d. h. diejenigen, bei denen sowohl miasmatische wie kontagiöse Verbreitung angenommen wurde. Hierzu rechneten bis gegen 1870, von wo an man sie allgemein zu den rein kontagiösen Krankheiten stellte, z. B. Pocken, Masern, Scharlach. Sie galten immer als mehr kontagiös denn miasmatisch, weil man meist in der Lage war, die Ansteckung von Mensch zu Mensch darzuthun. Weil dieser Nachweis aber nicht immer gelang, — nämlich, wie wir heute wissen, in den Fällen nicht, in denen die Erreger der Krankheiten außerhalb des Körpers irgendwo längere Zeit lebensfähig sich erhalten hatten und dann bei Gelegenheit infizierten, — so mussten sie auch als miasmatisch gelten. — Mehr miasmatisch als kontagiös waren Cholera, Abdominaltyphus, Gelbfieber. Denn ein direkter Uebergang dieser Krankheiten von Mensch zu Mensch war selten, und Uebertragungen durch Fomites, die mit den Ausleerungen der Kranken beschmutzt waren, wie Wasser oder Nahrungsmittel, ausfindig zu machen gelang ebenfalls oft nicht. Es blieb also die Annahme einer Verbreitung des Ansteckungsstoffes durch die Luft. Diese fand eine anscheinend sehr kräftige Stütze, als Pettenkofer seit etwa 1860 nachzuweisen bemüht war, dass eine bestimmte Beschaffenheit des Erdbodens zur Entstehung von Choleraepidemien nötig sei und darauf die Hypothese gründete, dass in solchem Boden der vom Kranken entleerte Ansteckungsstoff erst reifen müsse, ehe er durch die Luft verbreitet wieder infizieren könne.

Die Auffindung und das Studium der belebten Krankheitserreger durch die moderne Bakteriologie seit dem Ausgang der 70er Jahre des verwichenen Jahrhunderts, brachte den Gebrauch der in ihrem Begriffe so unbestimmten Worte Miasma und Contagium, die schon Pettenkofer durch die präziseren Bezeichnungen ektogene und entogene Infektion zu ersetzen versucht hatte, außer Uebung. An ihre Stelle traten die durch die Erforschung der biologischen Eigenschaften der Krankheitserreger gewonnenen Aufschlüsse über die Verbreitungsweise der einzelnen Infektionskrankheiten.

Die Frage, worin denn eigentlich das krankheitserzeugende Agens der Seuchen bestehe, welcher Art sein Wesen und seine Natur seien, fand im Laufe der Zeiten die verschiedenste Beantwortung. Den älteren Autoren war das Miasma ein fauliges Gas, das in der Atmosphäre schwebt, mit der Luft, der Nahrung oder durch die Hautporen in den Körper dringt und dort Fäulnis der Humores oder der Spiritus vitales erregt. Bei der Erklärung des Wesens der Kontagien half man sich mit Vergleichen. Seine Uebertragung von einem Körper

auf den anderen verglich man mit dem Uebergreifen der Fäulnis von einem Apfel auf den daneben liegenden. Die Beobachtung, dass die kleinste Spur Contagium zur Infektion des ganzen Menschen genügt, stellte man mit der altbekannten Erfahrung in Vergleich, dass eine geringe Menge Sauerteig eine große Masse Teig in Gärung versetzt, zu Sauerteig umwandelt, oder, wie schon GALEN, mit der Erscheinung, dass ein kleiner Magnet ein großes Eisenstück magnetisch machen kann. Alt ist auch die Vorstellung einer Art psychischer Infektion: Wie man selbst gähnen müsse, wenn man einen Anderen gähnen sehe, so bekomme man auch eine Krankheit, die man bei einem Anderen sehe. Schon Einbildung, man habe eine Krankheit, sollte nach älterer Anschauung (noch im 17. Jahrhundert!) sie erzeugen können. Die verschiedenen Theorien, die sich im Laufe der Zeiten entwickelten, einzeln zu besprechen, lohnt sich nicht. Sie dünken uns heute größtenteils ganz fremdartig und unverständlich, weil wir uns nur unvollkommen in die Anschauungen ihrer Entstehungszeit hinein versetzen können. Wir vermögen uns wenig dabei zu denken, wenn wir sehen, dass man den Ansteckungsstoff als eine Säure, ein Alkali, ein Salz, eine besondere Art von Bewegung in den Säften oder Organen des Körpers, eine magnetische oder elektrische Kraft auffasste.

Dauernd erhielten sich schließlich nur drei Anschauungen, nämlich die, dass die Ansteckungsstoffe Gifte, Fermente oder belebte Wesen seien. Den Vergleich mit Giften hatte schon FRACASTOR um 1550 zurückgewiesen. Kontagien und Gifte differunt inter se non parum, quod venena nec propria putrefacere possunt, nec tale in secundum gignere quale in primo fuit principium et seminarium, cuius signum est, quod venenati ad alios contagiosi non sunt. Immer wieder kehrt aber bis in die neueste Zeit der Gedanke, die Ansteckungsstoffe als chemische Gifte zu betrachten. Das ansteckende Agens sich als ein Ferment zu denken, lag seit alters her nahe, da man die »Infektionskrankheiten«, die diesen ihren Namen erst von VIRCHOW erhalten haben, gern mit Gärungsvorgängen verglich, wie auch ihre früher übliche Bezeichnung als zymotische Krankheiten darthut. Ein Contagium vivum anzunehmen, legte das so eigenartige Verhalten der Infektionskrankheiten in vielen Beziehungen schon immer nahe. Das Ausreichen der kleinsten Menge Infektionsstoff zur Erkrankung, die anscheinend unbegrenzte Vermehrung des Ansteckungsstoffes im Körper, die längere oder kürzere Inkubationszeit, die von der Infektion bis zur Erkrankung vergeht, die Immunität, die manche Krankheiten hinterlassen, die Vernichtung der Wirksamkeit der Ansteckungsstoffe durch bestimmte chemische Körper, — alle diese Erscheinungen und andere mehr ließen sich am besten verstehen, wenn man organisierte, lebende Wesen als das krankmachende Agens ansah.

Mühsam, langsam und spät, aber endlich doch sicher gelangte diese Auffassung zur alleinigen Herrschaft in der Wissenschaft.

Schon im Altertum begegnet man der Ahnung davon, dass kleinste Lebewesen in den Körper dringen und Krankheiten erzeugen können.

So schreibt VARRO (1. Jahrh. v. Chr.): Si qua loca erunt palustria, crescunt animalia quaedam minuta, quae non possunt oculi consequi et per aera intus in corpora per os ac nares perveniunt atque efficiunt difficiles morbos. Aeußerungen von LUKREZ, PALLADIUS, VITRUV und COLUMELLA klingen ähnlich.

Aber erst, nachdem im Anfange des 17. Jahrhunderts das Mikroskop erfunden und damit eine vorher ungeahnte Welt winziger Lebewesen dem Auge zugänglich geworden war, bekam der Gedanke an ein Contagium vivum festere Gestalt und Unterlage. Bald entwickelte sich eine vollständige **Pathologia animata.**

Der gelehrte Jesuit Athanasius Kircher war der erste, der ein Contagium vivum im Körper zu sehen glaubte. In seinem 1659 in Deutschland, im Jahre vorher in Italien erschienenen Scrutinium contagiosae luis quae dicitur pestis berichtet er, nicht nur in Luft, Wasser, Boden, in Milch, Käse, Essig, faulen Pflanzenteilen, sondern auch im Blute und Buboneneiter der Pestkranken fänden sich massenhaft kleinste Würmer, die durch die Fäulnis entständen. Ihre Gestalt beschreibt er nicht näher; was er in den Körpersäften als Würmer ansah, waren jedenfalls die Körperzellen. Schnell fanden seine Befunde Bestätigung. Christian Lange, Hauptmann, Borelli, Petrus a Castro, Hartsoeker u. v. A. sahen bei Pest, Pocken, Dysenterie, Petechialfieber, luetischen Geschwüren im Blute oder in den krankhaften Absonderungen ebenfalls »Würmer«, deren Gestalt sie meist mit der von Milben vergleichen. Als verminosa miasmata erfüllen diese Würmer ihrer Meinung nach die Atmosphäre und dringen in den Körper, wo sie sich vermehren. Durch die Haut werden sie ausgeschieden, fressen jedoch z. B. bei den Pocken, ehe sie den Körper verlassen, mit ihren acutissimis rostellis noch tiefe Löcher in die Haut, die man nach der Heilung als Pockennarben sieht. Nach Nyander (1760), einem Schüler Linnés, haben die Tierchen bestimmte Zeiten, wo sie essen, schlafen, sich vermehren: dadurch erklärt er die »periodischen Paroxysmen« mancher Krankheiten, — eine Vorahnung der modernen Kenntnisse von der Entstehung der Malariaanfälle. Lancisi (um 1720) läßt in den Sümpfen außer Mücken auch kleine Tierchen entstehen, die den Menschen anfallen und Wechselfieber erzeugen durch ein peculiare fluidum, das sie in den Körper bringen. Wer dächte da nicht an unsere heutigen Kenntnisse von der Verbreitung der Malaria! Vorsichtig zurück hielt sich Leeuwenhoeck (Ende des 17. Jahrhunderts), der erste, der sicher Bakterien sah und abbildete. Er fand im Zahnschleim und im diarrhöischen Stuhl zwar »animalcula« (Bakterien), hielt es aber für ausgeschlossen, dass sie in das Blut eindrängen, weil ihm die Spalträume der Gewebe dafür zu klein schienen.

Ebenso schnell wie sie entstanden war, verschwand diese erste Pathologia animata wieder von der Bildfläche, als man inne wurde, dass man mit ihr eigentlich nicht weiter kann. Denn man fand zwar bei allen Infektionskrankheiten Tiere, konnte sie aber bei den einzelnen Krankheiten nicht unterscheiden, wusste nichts Näheres über ihre Lebensverhältnisse, zumal darüber, ob sie nicht statt Erreger doch nur Produkte der Krankheiten seien, und zog auch für die Therapie aus ihrer Kenntnis keinen Nutzen, da die Mittel, mit denen man die Tierchen im infizierten Körper töten wollte, Balsamica nämlich, Quecksilber, Schwefel, Chinarinde u. a. m. sich nur bei einzelnen Krankheiten als therapeutisch wirksam erwiesen. Andere Theorien traten an die Stelle derjenigen vom Contagium vivum, die aber doch in einzelnen klaren Köpfen immer wieder auftauchte.

Namentlich Plenciz in Wien und Reimarus in Hamburg waren in der zweiten Hälfte des 18. Jahrh. energische Anwälte der Annahme von belebten Krankheitserregern.

Plenciz betont sehr entschieden die damals noch durchaus nicht

allgemein anerkannte Spezifizität jeder einzelnen Infektionskrankheit; jede von ihnen müsse ihren besonderen Erreger haben. Sicut enim ex certo vegetabilium semine certa planta et non alia, ita ex certo contagioso miasmate certus et determinatus affectus et non alius evolvitur et propagatur. Nur durch die Annahme belebter Krankheitserreger lasse sich die so enorme Vermehrung des Ansteckungsstoffes im Körper, seine Verbreitung durch die Luft erklären; auch die Latenzperiode mancher Krankheiten, z. B. der Wut, sei nur durch diese Annahme verständlich. Witterungsverhältnisse u. s. w. könnten nur das epidemische Auftreten der Krankheiten befördern, indem sie die Disposition zur Erkrankung erhöhten oder die Krankheitskeime zum Reifen brächten, niemals aber ohne das Vorhandensein der belebten Keime allein die ansteckenden Krankheiten erzeugen. Die Therapie müsse für jede Krankheit specifica suchen quae miasmati contagioso directe opposita essent. — Reimarus hält den Krankheitsstoff der ansteckenden Krankheiten, weil er sich im Körper vermehrt, für etwas Lebendiges. »Dieses mit einigen Schriftstellern Insekten zu nennen, scheint das Feine desselben nicht zu treffen«. Eher könne man an die Infusorien denken oder an noch kleinere Wesen, die »die Vergrößerungsgläser nicht mehr entdecken«.

Solche Gedanken tauchen noch bei manchem anderen Schriftsteller jener Zeit, u. a. auch bei Kant auf. Aber sie verschwinden fast ganz im Anfang des 19. Jahrh., als allerhand philosophisch-spekulative Systeme, darunter leider auch die berüchtigte Naturphilosophie in der Medizin zur Herrschaft gelangten und an Stelle nüchterner Ueberlegungen Phrasengerassel und leeres Wortgeklingel setzten.

Mit Stolz produzierte jene Glanzzeit der abstraktesten, durch keinerlei Wissen in ihren Phantastereien behinderten Philosophie Sätze wie die folgenden: »Wie die Luft, so ist auch das Contagium ein lebendiger, in sich gespannter Organismus, der die Organismen, wie die Luft die Planeten, luftig, geistig umfängt. Das Medium, wodurch dem Organismus die Metamorphosen und Verwandlungen im innerlichen leiblichen Leben der Organismen zu Teil werden, ist die Aura contagiosa, die contagiöse Lebenssphäre. Das Contagium ist nichts neu erschaffenes, noch ein den Tieren angeborenes etwas, vielmehr ist es der eigentümliche, mit der, durch heterogene Begeisterung anders gerichteten, veränderten Organisation innigst verbundene, genau zusammenhängende Lebensausdruck; oder Contagium ist die mit der veränderten Organisation, mit der veränderten Metamorphose im Zumal und Zugleich gegebene veränderte Richtung, veränderte Lebensqualität.«

Erst im 4. Jahrzehnt des 19. Jahrh. wird der Gedanke an ein Contagium vivum wieder lebhafter. Eine Reihe von Umständen wirkten zusammen, um ihn wieder zu beleben. Erstens war eine neue verheerende Seuche, die Cholera, aufgetreten; im Orient nahm die Pest zu und drohte mit Invasion nach Europa. Genügend Anlass zum Nachdenken über die Ursachen der Seuchen war damit gegeben, und das Unzureichende der geltenden Theorien über das Wesen der ansteckenden Krankheiten wurde weiteren Kreisen deutlich. Zweitens hatte die Kenntnis der kleinsten Lebewesen, dank der Vertiefung ihres Studiums und der Verbesserung der Mikroskope durch Einführung der achromatischen Systeme Fortschritte gemacht.

Nachdem Leeuwenhoeck etwa 1675 in Pflanzenaufgüssen zuerst allerkleinste »Tiere« gesehen hatte, waren diese Wesen erst mehr aus Neu-

gierde, später auch aus wissenschaftlichem Interesse, immer wieder und allmählich genauer untersucht worden. Man bezeichnete sie wegen ihres Vorkommens in Aufgüssen nach Ledermüllers und Wrisbergs Vorgang seit etwa 1765 mit dem Namen Aufgusstierchen, Infusorien. Otto Friedrich Müller versuchte um 1780 die erste Klassifikation der Infusorien, zu denen damals auch noch die Bakterien gerechnet wurden. Seit etwa 1820 bereicherte Ehrenberg durch viele genaue Beobachtungen die Kenntnis von diesen niedersten Lebewesen.

In ihrer winzigen Kleinheit und Feinheit, ihrer außerordentlichen Verbreitung in der Natur, ihrem riesigen Vermehrungsvermögen, ihrer Empfindlichkeit gegen chemische Stoffe, die auch die Wirksamkeit der Kontagien, z. B. des Variola- und Vaccinevirus, vernichteten, besaßen nun die Infusorien Eigenschaften, die man nach der Erfahrung auch den Kontagien zuschreiben musste. Dazu kam drittens, dass man 1834 für eine kontagiöse Krankheit, nämlich die Krätze, als Ursache ein belebtes Contagium, allerdings ziemlich grober Art, in der Krätzmilbe kennen lernte, die früheren Jahrhunderten bereits bekannt gewesen, von der wissenschaftlichen Welt aber vergessen worden war.

Den Ausschlag für eine allgemeinere Annahme belebter Krankheitsstoffe aber gaben drei gegen Ende der 30er Jahre veröffentlichte Beobachtungen. Es waren dies

1) die 1837 publizierte Mitteilung von Donné, dass im Eiter syphilitischer Geschwüre Vibrionen (d. h. Bakterien) vorkämen, während in anderen Geschwüren solche nicht zu finden seien.

2) die im Jahre darauf veröffentlichte Entdeckung Bassis, dass die Muscardine, eine für miasmatisch-kontagiös geltende Krankheit der Seidenraupen, durch Infektion der Tiere mit einem Pilz verursacht sei, dessen Sporen sich durch die Luft oder durch Berührung von kranken auf gesunde Raupen übertragen, auf diesen auskeimen und sie krank machen.

3) die von Schwann und Cagniard-Latour 1837 gleichzeitig festgestellte Thatsache, dass die schon seit Leeuwenhoeck her bekannten Hefen im gärenden Wein und Bier belebte Wesen seien, deren Vermehrung man mit dem Mikroskope verfolgen könne und die die Ursache, die Erreger der Gärung seien.

Diese Mitteilungen waren von fundamentaler Wichtigkeit: Im Körper des Menschen fanden sich bei einer ansteckenden Krankheit belebte Wesen. Eine kontagiös-miasmatische Krankheit wie die Muscardine wurde nachweislich durch ein niederes Lebewesen erzeugt. Und auch die Gärung, die man so gern mit den Infektionsprozessen verglich, beruhte auf der Wirkung lebender Wesen! Kein Wunder, dass man sofort bei den verschiedenen Infektionskrankheiten im Körper und den Sekreten nach niederen Lebewesen zu suchen begann.

Man fand allerlei: Hefen im Stuhl und Erbrochenen bei verschiedenen Krankheiten. Im Mageninhalt, dann in diarrhöischen Darmentleerungen, im Auswurf bei Lungengangrän die »Sarcine« (Gebr. Goodsir 1842), ein Gebilde, dessen Natur lange dunkel blieb, bis sich allmählich die schon von Virchow 1847 vermutete Zugehörigkeit zu den niedersten Pilzen herausstellte. Bakterien im Cholerastuhl und auch in anderen diarrhöischen Stühlen. Pilze bei allerhand Affektionen, so bei Phthise im Sputum, bei Typhus in den Darmgeschwüren u. s. w. Auch die Entdeckung des Favuspilzes (Schönlein 1839, Remak 1837—42), der Trichophytiepilze (Gruby 1843), des Pilzes der Pityriasis versicolor (Eichstedt 1846), des

Soorpilzes (Langenbeck, Berg, Gruby u. a. 1839—41) fallen in diese Zeit. Man fand ferner Infusorien im Cholerastuhl und Harn und in den Dejektionen Typhuskranker, nachdem schon Donné solche 1837 im Vaginalschleim (Trichomonas vaginalis) und Rud. Wagner 1836 im Lippenkrebs gesehen hatten.

Indessen war mit all den interessanten Befunden, die man machte, noch nicht dargethan, dass die wahrgenommenen kleinen Tiere und Pflanzen nun die Erreger der Krankheiten seien, bei denen man sie beobachtete.

Welche Bedingungen zu erfüllen sind, damit ein Parasit als der Erreger eines bestimmten Krankheitsvorganges angesehen werden darf, legte schon 1840 in bewundernswert logischer Schärfe Henle dar: Die als Krankheitserreger anzusehenden Lebewesen müssen sich zunächst konstant und innerhalb des Körpers in den kontagiösen Materien finden. Aber das genügt nicht allein; denn trotz konstanten Vorkommens im kranken Körper können die Lebewesen am Ende nur nebensächliche Befunde, nicht der »wirksame Stoff« der Kontagien sein. Um zu beweisen, dass sie thatsächlich das Wirksame sind, müsste man sie aus der sie umgebenden Materie isolieren und ihre Kräfte gesondert beobachten können. »Konstanter Nachweis, Isolierung und Prüfung der isolierten Organismen, — das sind die drei Postulate der strengen Logik Henles. Die Geschichte der Kontagienforschung hat bewiesen, dass jede Abweichung von diesen unerbittlichen Gesetzen der Logik trotz des großartigsten Aufwandes rastlosester, unermüdlicher Arbeit stets zu trügerischen Ergebnissen geführt, dass nur allein die strikte Erfüllung aller drei Postulate den endlichen herrlichen Triumph der Wissenschaft zu zeitigen vermocht hat.« (Löffler).

Den Henleschen Anforderungen, deren Richtigkeit und Wichtigkeit man sich nicht entziehen konnte, zu genügen, gelang in der Zeit bis 1860 nur bei einigen der Krankheiten, deren belebte Erreger man in Händen zu haben glaubte, nämlich bei Favus, Trichophytie, Pityriasis versicolor und Soor, und auch da nur einigermaßen. Bei allen anderen Krankheiten blieb die Bedeutung der gefundenen Parasiten im Zweifel, und das Interesse an dem Contagium vivum wurde infolgedessen sichtlich wieder geringer.

Inzwischen machte die Kenntnis der kleinsten Lebewesen auf allgemein biologischem und botanischem Gebiete langsam Fortschritte, die auch den Untersuchungen über die Aetiologie der Infektionskrankheiten zu gute kamen.

Um 1860 gelang es endlich, die Lehre von der Entstehung der kleinsten Organismen durch Urzeugung endgültig zu beseitigen.

Lebewesen, deren Herkunft und Entwickelung man nicht unmittelbar verfolgen konnte, aus unbelebter Materie durch Urzeugung (Generatio spontanea oder aequivoca, Heterogenese, Abiogenese) entstanden zu denken, war immer das Bequemste und darum von jeher eine beliebte Theorie. Im Laufe der Jahrhunderte aber wurde die Hypothese von der Urzeugung auf immer kleinere und niedriger entwickelte Organismen beschränkt. Homer spricht noch von autochthonen, d. h. aus dem Boden erwachsenen Menschen. Das 16. und 17. Jahrhundert kannten noch Rezepte für die Fabrikation von Mäusen und Fröschen aus Schlamm und Erde. Um die Mitte des 17. Jahrhunderts aber bestritten schon Redi und Swammerdam die Generatio spontanea der Insekten, deren ge-

schlechtliche Fortpflanzung sie nachwiesen. Redi zeigte, dass im Käse und im faulenden Fleisch keine Maden entstehen, sobald man durch eine Umhüllung mit Gaze die Fliegen fernhält. Harvey, der Entdecker des Blutkreislaufes, stellte 1650 den Satz auf: Omne animal ex ovo, den man später erweiterte zu Omne vivum ex vivo. Leeuwenhoeck widersprach schon der Entstehung der Infusorien durch Urzeugung, indem er Paarung bei ihnen zu sehen glaubte. Aber die naturforschenden Theologen des 17. Jahrhunderts (Kircher, Bonanni) lehrten, die niederen Tiere müssten spontan entstehen können, denn die Bibel erwähne nicht, dass Noah sie mit in die Arche genommen habe. Und die Spermatozoen galten noch lange als Würmer, die der lebende Körper heterogenetisch erzeuge.

Für die Infusorien glaubte Needham 1745 die Entstehung durch Urzeugung sicher bewiesen zu haben; denn wenn er kochende Fleischbrühe in Flaschen füllte, die Flaschen zur Erhitzung der in ihnen befindlichen Luft in heiße Asche stellte und dann fest zustöpselte, so entwickelten sich doch kleinste Tierchen in der Brühe. Wie sollten die anders entstanden sein, da das Kochen und Erhitzen doch alle praeexistierenden Keime in den Flaschen getötet habe, als durch Generatio spontanea?

Die Ergebnisse Needhams suchte bald Spallanzani, ein vorzüglicher Experimentator auf verschiedenen Gebieten der Physiologie, durch das Experiment zu widerlegen. Er füllte von zersetzungsfähigen Flüssigkeiten ein Wenig in Flaschen, verschloss diese hermetisch und kochte sie. Schon kurzes Aufkochen verhinderte die Entstehung größerer Tierchen (d. h. unserer heutigen »Infusorien«), 3/4stündiges Kochen regelmäßig auch die Entwickelung von »Infusorien der niedrigsten Ordnung« (d. h. nach heutiger Nomenklatur »von Bakterien«). Sobald man aber den gekochten Flaschen Sprünge beibrachte, erschienen in ihrem Inhalte Tierchen, ein Zeichen, dass der Inhalt trotz des Kochens ein geeigneter Nährboden für solche geblieben war und dass sie aus der Luft her eindrangen. Spallanzani folgerte aus seinen Versuchen, in den Infusionen, an den Wänden der Flaschen und in der Luft befänden sich Keime, die durch genügendes Kochen zu töten seien; Needham habe seine Flaschen nicht lange genug gekocht und die Luft vielleicht nicht sorgfältig genug abgehalten.

Die Versuche Spallanzanis gaben das Vorbild für Apperts Verfahren zur Konservierung von Nahrungsmitteln, aus dem sich wiederum unsere heutigen Konservierungsmethoden, soweit sie mit Hitze arbeiten, entwickelt haben. Die Anhänger der Urzeugung fühlten sich aber durch die Versuche nicht widerlegt. Schon Needham wandte ein, durch das lange Kochen werde die Luft in den hermetisch geschlossenen Gefäßen so verändert, dass sie die spontane Entwickelung von Tierchen nicht mehr zulasse. Später schien diese Anschauung um so mehr begründet, als Gay-Lussac fand, dass in der Luft der nach Spallanzanis Verfahren gekochten Konservengefäße kein Sauerstoff mehr vorhanden sei.

Kaum gefördert wurde die Frage durch Versuche von Schulze 1836 und Schwann 1837, in denen gezeigt wurde, dass gutgekochte Substanzen frei von Lebewesen bleiben, wenn man Luft durch sie hindurch leitet, die vorher durch Schwefelsäure oder durch ein stark erhitztes Rohr gestrichen ist. Es blieb der Needhamsche Einwand offen, die Luft sei durch den Einfluss der Säure oder der Hitze ungeeignet zur

Erzeugung von Keimen geworden. Dann wiesen jedoch SCHRÖDER und VON DUSCH 1854 und 1859 nach, dass es nur nötig sei, die Luft vor dem Hineinleiten in eine gekochte Infusion durch Watte zu filtrieren, um jede Entwickelung von Keimen zu verhindern, — eine Beobachtung, die der Ausgangspunkt für die Anwendung der Watte zum Verschluss von Bakterienkulturgefäßen gegen die umgebende Luft wurde. Endlich zeigten HOFFMANN 1860, CHEVREUL und PASTEUR 1861, dass eine gekochte Infusion in einem Kolben mikroorganismenfrei sogar bei freier Kommunikation mit der Luft bleibt, wenn man den Hals des Kolbens umbiegt und zu einer dünnen Röhre auszieht, sodass die Luft nur langsam einströmen kann und auf dem Wege durch den Hals in diesem die in ihr enthaltenen Keime ablagert. PASTEUR bewies zugleich durch Auffangung und mikroskopische Untersuchung von Luftstaub, dass die Luft von kleinsten Keimen wimmelt, und zeigte, dass die geringste Spur solchen keimhaltigen Luftstaubes hinreicht, um eine Infusion schnell zu zersetzen.

War damit der Einwand NEEDHAMS gegen die Beweiskraft der Versuche SPALLANZANIS beseitigt, so gaben die Anhänger der Urzeugung doch den Kampf noch nicht auf. Sie wandten noch ein, es gelinge erstens nicht mit Sicherheit, jede Substanz durch Kochen der Fähigkeit, Keime zu erzeugen, zu berauben. Wo dies glücke, da werde aber zweitens eben durch das Kochen der Materie das ihr im rohen Zustande eigene Vermögen der spontanen Keimerzeugung genommen.

Den ersten Einwand hatten eigentlich schon SPALLANZANI und SCHRÖDER beseitigt, als sie beobachteten, dass es auf die Zeitdauer des Kochens ankomme, dass aber durch genügend langes Kochen in jeder beliebigen Substanz alle Keime ohne Ausnahme vernichtet würden; ebenso PASTEUR, der 1861 nachwies, dass manche Substanzen unter Druck auf 110° erhitzt werden müssen, um die Keime in ihnen sicher zu töten. Weitere Experimentatoren konnten diese Angaben nur bestätigen. Warum eine Substanz schwerer keimfrei zu machen ist als die andere, erkannte man aber erst, nachdem Anfang der 70er Jahre FERDINAND COHN die Sporenbildung der Bakterien entdeckt und erwiesen hatte, dass die Sporen besondere Widerstandsfähigkeit gegen alle äußeren Einflüsse besitzen: Die nur schwer keimfrei zu machenden Substanzen waren solche, die stark hitzeresistente Sporen enthielten.

Der zweite Einwurf wurde hinfällig, als es gelang (zuerst VAN DER BROEK 1857 und PASTEUR 1863), allerlei Substanzen wie Traubensaft, Urin, Blut, Teile von Pflanzen und Organe von Tieren frei von jeder Zersetzung und jedem Lebewesen Monate und Jahre lang zu erhalten, wofern man nur Sorge trug, beim Auffangen oder Entnehmen und beim Aufbewahren jede Verunreinigung der Materien mit Keimen der Außenwelt zu vermeiden.

Mit Feststellung dieser Thatsachen, deren Richtigkeit später nur noch von einzelnen Autoren bekämpft wurde, war auch für die niedrigsten bekannten Lebewesen wie schon längst für die höheren erwiesen, dass sie nicht spontan in zersetzungsfähigen Substanzen entstehen, sondern stets von ihresgleichen abstammen.

Wichtig für die Infektionslehre war vor allem der später durch zahlreiche Untersuchungen noch immer mehr gesicherte Gewinn der Erkenntnis, dass bei gesunden Menschen und Tieren das Blut und die inneren Organe, soweit sie nicht wie Magen und Darm unmittelbar mit der Außenwelt in Verbindung stehen, stets frei von Keimen niederer

Wesen sind und solche nicht von selbst erzeugen können. Folgte doch daraus, dass Mikroorganismen im Blut und in den Organen mit Sicherheit immer als Eindringlinge von der Außenwelt her anzusehen sind.

Auch die Abgrenzung der verschiedenen Formengruppen niederster Lebewesen wurde um das Jahr 1860 eine vollkommenere. Mit dem Namen »Infusionstierchen« bezeichnete noch 1838 in seinem großen Tafelwerke Ehrenberg alle mikroskopisch kleinen Lebewesen, — Infusorien, niedere Algen und Bakterien. Er hielt sie für hochentwickelte Tiere, da er an den größeren Formen Mundwerkzeuge, Magen und Augen, kurz eine feine Organisation zu erkennen glaubte. Für die kleineren (den Bakterien zugehörigen Formen), deren Benennungen z. B. als »Dämmerungs-« und »Schlussmonade« schon zeigen, dass sie für seine optischen Hülfsmittel an der Grenze der Sichtbarkeit standen, nahm er eine ähnliche Organisation aus Gründen der Analogie an, natürlich ohne sie sehen zu können. Allmählich begann man etwas mehr Ordnung in das Chaos der Infusionstiere zu bringen. Man entdeckte die Schwärmsporen der Algen. Die Zoologen grenzten die eigentlichen Infusorien und die sonstigen Protozoen von den übrigen unter dem Namen Infusionstierchen zusammengefassten Mikroorganismen ab und erkannten sie als Tiere an. Die Botaniker, besonders Perty 1852 und Ferd. Cohn 1853 aber reklamierten die kleinsten Formen der Infusionstierchen als Pflanzen für sich. Naegeli führte 1857 für sie den Namen Schizomyceten, Spaltpilze, wegen der Art ihrer Vermehrung durch einfache Querteilung ein und trennte sie scharf von den farbstoffhaltigen Algen, indem er fand, dass sie entgegen diesen und in Uebereinstimmung mit den Pilzen zu ihrer Ernährung mit anorganischen Materialien nicht auskommen, sondern organische Substanzen dazu brauchen. Den Sammelnamen Bakterien, der jetzt noch mehr als der Ausdruck Spaltpilze in Gebrauch ist, brachte besonders Ferd. Cohn in Aufnahme.

Von ganz besonderer Bedeutung in allgemein biologischer Beziehung und von großem Einflusse auf die Lehre vom belebten Contagium waren die Untersuchungen Pasteurs über die Gärung.

Pasteur verfocht die, wie erwähnt, 1837 von Schwann und Cagniard-Latour aufgestellte Ansicht, dass die Hefen lebende Pflanzen seien, die durch ihren Lebensprozess die Vergärung zuckerhaltiger Substanzen hervorbrächten, siegreich — die Einzelheiten gehören nicht hierher — gegen Liebig, nach dessen Theorie zerfallende Stickstoffsubstanzen die Gärung erzeugen sollten und die Hefe nur insofern von Bedeutung wäre, als sie selbst bei ihrem Absterben solche gährungserregende Stickstoffsubstanzen lieferte.

Darüber hinaus aber fand Pasteur, wie teilweise schon Blondeau (1846) vor ihm, dass auch bei andersartigen Gärungen, bei Essig-, Milch-, Butter- und Weinsäuregärungen und Harnstoffzersetzungen stets Mikroorganismen vorhanden seien. Das Eigentümliche war dabei, dass bei jeder besonderen Art von Gärung auch je ein besonders geformter leicht zu erkennender Mikroorganismus regelmäßig und in einer alle anderen vorhandenen Mikroben weit überwiegenden Zahl sich zeigte. Pasteur schloss daraus, so wie die alkoholische Gärung durch die Wirkung der Hefe, so entstehe auch jede andere Art von Gärung durch eine besondere Art belebten Fermentes. Bei zwei Gärungsprocessen, der Buttersäuregärung und der Gärung des weinsauren Kalkes, fanden sich Mikrobien, die bei Luftzutritt überhaupt nicht zu wachsen vermochten und schon dadurch sich von anderen Lebewesen unterschieden, — die ersten Bei-

spiele obligat anaerobiontischer Bakterien. Auch die verschiedenen Krankheiten des Weines, sein Sauer-, Bitter-, Zähwerden u. s. w., fand PASTEUR, würden jede durch ein besonderes Kleinwesen hervorgerufen. Ebenso sei auch die Fäulnis, dieser der Gärung chemisch so ähnliche Prozess nichts, als eine Zersetzung organischer Materie durch Mikroorganismen.

Die Lehre PASTEURS, dass die Fäulnis gleichwie die Gärung die Folge der Lebensthätigkeit von Mikroorganismen sei, führte einen außerordentlich bedeutenden Fortschritt herbei, nämlich die Einführung der Antisepsis in die Chirurgie durch LISTER. Fäulnis der Wunden, Wundinfektion, zu verhindern, musste, wenn PASTEURS Anschauung richtig war, möglich sein, falls jedes Hineingelangen von Mikroorganismen in die Wunden unmöglich gemacht wurde. Wie LISTER dieses Ziel durch Desinfektion von Händen, Instrumenten, Operationsfeld und Luft (Spray!) unter Anwendung der Karbolsäure, deren antiseptische Kraft kurz zuvor LEMAIRE erkannt hatte, zu erreichen suchte, ist bekannt. Kaum 10 Jahre dauerte es, bis die glänzenden Erfolge seiner seit 1867 ausgearbeiteten Methode ihr die Welt erobert hatte.

Die Feststellung PASTEURS andererseits, dass jede besondere Art von Gärung durch einen bestimmten Mikroorganismus hervorgebracht werde, musste immer wieder den Gedanken nahe legen, dass auch für jede Krankheit ein bestimmter spezifischer Mikroorganismus den Erreger darstellen müsse, so oft auch in der Folgezeit bis zum Jahre 1880 hin die Neigung vorhanden war, aus dem ganzen Reiche der Bakterien ein Chaos, in dem alles zu allem werden konnte, zu machen.

Mitte der 60er Jahre begann, unter dem Einfluss des Wiederauftretens der Cholera, infolge der Entdeckung einer neuen parasitären Krankheit des Menschen, nämlich der Trichinose, infolge der Auffindung belebter Erreger für eine Reihe von Pflanzenkrankheiten, wie die Getreideroste, die Kartoffelfäule und andere, und angeregt durch PASTEURS Gärungsarbeiten, die Suche nach den Erregern der Infektionskrankheiten aufs neue die Aerzte zu beschäftigen.

Einmal glaubte man schon alle Rätsel gelöst zu haben, nämlich als HALLIER in den Jahren 1866 bis 1868 sein außerordentlich überzeugend scheinendes Lehrgebäude errichtet hatte. Die bei den verschiedenen Infektionskrankheiten, im Cholera- und Typhusstuhl, im Pockeneiter u. s. w. gefundenen »Micrococcus« säte HALLIER auf Nährsubstrate, z. B. Stärkekleister aus und verfolgte, was daraus wurde. Immer entstanden schließlich Schimmelpilze auf den Nährsubstraten, woraus HALLIER schloss, dass die »Micrococcus« im kranken Körper nichts anderes seien als Entwicklungsstufen höherer Pilze. Für jede Krankheit sei ein besonderer Pilz anzunehmen, der in den verschiedensten Formen und Generationsreihen, bald als Mucor, bald als Aspergillus und so fort erscheinen könne. Aber noch schneller als es entstanden war, brach HALLIERS System zusammen. DE BARY, COHN, NÄGELI und andere Botaniker zeigten, dass HALLIERS Kulturen ein Sammelsurium der verschiedensten Pilze darstellten, dass eine solche Polymorphie der Pilze, wie HALLIER sie behauptete, denn doch nicht besteht, und dass vor allem Schimmelpilze und Bakterien ganz verschiedene, nicht in einander übergehende Organismen sind.

Seit dem Jahre 1870 etwa begann das Interesse ganz besonders der Erforschung der Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten,

zumal der Pyämie und Septikämie sich zuzuwenden. Rindfleisch zeigte zuerst, dass die bei Pyämie und Puerperalfieber zu beobachtenden kleinsten Erweichungsherde im Herzmuskel massenhaft Bakterien enthielten. Dann fanden von Recklinghausen und Waldeyer 1871 in den metastatischen Herden der inneren Organe bei den gleichen Erkrankungen und anderen Krankheitsprozessen massenhaft Mikroorganismen. Besonderes Aufsehen aber erregten die Befunde von Klebs, der in den Kriegslazaretten von Karlsruhe 1870/71 bei sehr zahlreichen Verwundeten im guten Eiter der Wunden, reichlicher aber noch im jauchigen Wundsekrete und in den metastatischen Eiterherden bei Pyämischen regelmäßig Bakterien beobachtete, von denen ihm eine ganz kleine zu Gruppen oder in Rosenkranzform angeordnete kugelförmige Art, die er als Mikrosporon septicum bezeichnete, wegen ihrer Häufigkeit besonders auffiel. Er suchte anatomisch die Wege des Eindringens des Mikrosporon in die Gewebe aufzufinden, hielt es auf Grund seiner Befunde für den Erreger der septischen und pyämischen Infektion und bezeichnete diese mit dem Namen der »septischen Mykose«. Bald wurde das Vorhandensein von Bakterien in den Krankheitsherden bei Pyämie, Puerperalfieber, Phlegmonen, diphtherischen und erysipelatösen Prozessen von vielen weiteren Autoren, es seien als bekanntere Namen nur Birch-Hirschfeld, Eberth, Weigert, Orth genannt, bestätigt, und die Lehre von den Bakterien als Wundinfektionserregern vergrößerte stetig die Zahl ihrer Anhänger.

Die Gegner der Bakterientheorie, die sich das krankmachende Agens bei den Wundinfektionskrankheiten als ein ungeformtes Fäulnisferment dachten und die Bakterien nur für etwas Accidentelles hielten, höchstens eine Erhöhung der Schwere des Infektionsprozesses durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien zugeben wollten, hatten zwar wenig positive Thatsachen zur Stütze ihrer Ansicht aufzuführen, aber Gründe genug, die Mikrobientheorie nicht für erwiesen anzusehen.

Ihr wesentlichster Einwand war der, dass nicht nur bei den verschiedenen Arten der Wundinfektion, der einfachen Eiterung, der Pyämie, der Septikämie, dem Wunderysipel, dem Puerperalfieber, sondern auch bei allen möglichen anderen Krankheiten, wie Pocken, Cholera, Scharlach, Rinderpest, Lungenseuche Bakterien gefunden wurden, die sich in nichts von einander und auch nicht von den in beliebigen zersetzten unbelebten Substanzen vorkommenden unterschieden. Wären die Mikrobien die Erreger dieser so verschiedenartigen Krankheiten, so müssten sie auch untereinander deutlich different erscheinen. Da sie aber bei all den verschiedenen Krankheiten gleich seien, da es überhaupt verschiedene Bakterienarten nicht gebe, so könnten sie nicht die Erreger des Krankheitsprozesses, sondern nur etwas Sekundäres sein.

Mit aller Energie verteidigten demgegenüber die Anhänger der Bakterientheorie, an ihrer Spitze Ferdinand Cohn, die Ansicht, dass, wenn die Bakterien untereinander meist auch recht ähnlich aussähen, doch ganz ohne Frage unter ihnen zahlreiche morphologisch, vor allem aber biologisch ganz von einander verschiedene echte Arten vorhanden seien. Sie könnten äußerlich so gleich oder ähnlich, aber dabei doch innerlich so verschieden sein wie die bittere und die süße Mandel (Cohn) oder wie Schierling und Petersilie (Virchow). So sind z. B. nach Cohns System von 1872 der Micrococcus der Vaccine, der Diphtherie und der septischen Erkrankungen als ganz verschieden von einander zu betrachten schon wegen der Herkunft jedes einzelnen aus einer besonderen Krank-

heitsform, ohne dass man doch sonst irgend einen Unterschied zwischen den drei Kokken kannte.

Mit dem Beweise für die Existenz verschiedener Bakterienarten freilich haperte es. Berief man sich darauf, dass bei jedem der verschiedenen Gärungsprozesse, wie PASTEUR gezeigt habe, auch eine ganz bestimmte Mikrobienform im Spiele sei, so behaupteten die Gegner, es handle sich da gar nicht um bestimmte Arten, sondern einfach um Anpassung der Form der ubiquitären Bakterien an die besondere Zusammensetzung des Mediums, in dem sie lebten. Ebensowenig ließen sie es gelten, wenn zu zeigen versucht wurde, dass bestimmte Farbstoffproduktionen, wie das schon von EHRENBERG studierte Rotwerden der Speisen (durch den Bac. prodigiosus), das von FUCHS beschriebene Gelb- und Blauwerden der Milch, die von LÜCKE 1862 näher erforschte Grünfärbung des Eiters, die von SCHRÖTER seit 1870 verfolgten Pigmentbildungen auf gekochten Kartoffeln, ihre Entstehung je einer bestimmten Bakterienart verdanken. Die Eigenschaft der Farbstoffproduktion, sagten die Gegner der Spezifizität, sei bei allen Pflanzen eine so schwankende physiologische Funktion, dass auf sie Unterscheidungen nicht basiert werden könnten; morphologisch aber seien die einzelnen sogenannten »Arten« teils gar nicht, teils lange nicht ausreichend gekennzeichnet. Die Unmöglichkeit der Reinzüchtung irgend einer der genannten Bakterienarten vollends machte den Beweis der Spezifizität unmöglich.

Auch die beiden Infektionskrankheiten, bei denen man ganz besonders charakteristisch geformte Bakterien gefunden hatte, der Milzbrand nämlich, dessen Bazillen durch POLLENDER, BRAUELL, DELAFOND und DAVAINE seit etwa 1850 bekannt geworden waren, und das Rückfallfieber, dessen Spirochäten OBERMEIER schon 1868 gesehen und 1873 beschrieben hatte, konnten als vollgültige Belege für die Annahme spezifischer Mikroorganismen als Erreger bestimmter Infektionskrankheiten nicht ausgenutzt werden. Denn für das Rückfallfieber war die ätiologische Bedeutung der Spirochäten ganz unsicher, da man nur die Thatsache ihres Vorkommens bei der Krankheit kannte, Tierversuche aber bis 1879 negativ ausfielen. Milzbrand aber behauptete man bei Tieren, ohne dass Bazillen im Blute sich fanden, verlaufen gesehen und auch durch Impfung mit bazillenfreiem Blute erzeugt zu haben; manche Autoren hielten die Milzbrandbazillen ihrer Unbeweglichkeit wegen auch gar nicht für Organismen, sondern für Krystalle.

So konnte denn BILLROTH noch 1874 alle bei den Wundinfektionskrankheiten gefundenen Bakterien als an ihren jeweiligen Aufenthaltsort angepasste Abkömmlinge einer und derselben Bakterienform, seiner Coccobacteria septica, betrachten und den Satz schreiben: »Es giebt bis jetzt keinerlei morphologische Kennzeichen irgend einer Micrococcos- oder Bacteriaform, aus welcher man schließen könnte, dass sie sich nur bei einer bestimmten Krankheit in oder am lebenden Körper entwickele.«

BILLROTH zog aus der Beobachtung von Bakterien in subkutanen und tiefen, nicht mit der Außenwelt kommunizierenden Eiterherden den Schluss, schon in den Geweben des normalen Körpers seien stets Bakterien vorhanden, sie gelangten aber zur Vermehrung erst, wenn durch ein krankmachendes chemisches Ferment, ein »entzündliches oder septisches Zymoid«, der Körper für ihr Wachstum vorbereitet sei. Alsdann könnten sie Träger dieses Fermentes und dadurch befähigt zur Uebertragung der Krankheit auf ein anderes Individuum werden. Aehnliche

Ansichten vertrat HILLER, der beredteste Anwalt der chemischen Theorie der Wundinfektion, noch 1879.

Wer in unseren heutigen Anschauungen aufgewachsen ist, könnte geneigt sein, zu glauben, die glänzenden Erfolge der LISTERschen Wundbehandlung, die ja auf die Fernhaltung der Mikroorganismen von den Wunden hinzielte, hätte schon in jener Zeit zu der Einsicht führen müssen, dass Mikroorganismen die Erreger der Wundinfektionskrankheiten seien. Aber gerade die LISTERsche Methode musste Beweise gegen diese Auffassung liefern. Man fand auch in guten Wunden unter LISTERverbänden Bakterien: Wenn Bakterien die Erreger der Wundinfektion waren, warum trat nun in diesen Fällen keine Infektion auf? Vergeblich hielt BIRCH-HIRSCHFELD, der Unterschiede in der Zahl, Form und Lebensfähigkeit zwischen den Bakterien unter antiseptischen Verbänden und denen in der Wunde bei Pyämie nachzuweisen suchte, dem entgegen, Bakterien und Bakterien seien eben nicht ein und dasselbe: Für das Bestehen solcher Unterschiede fehlte der Beweis und darum erkannte man sie nicht an.

So spitzte sich die Entscheidung über die Bedeutung der Bakterien für die Infektion mit Notwendigkeit auf die Lösung der Frage zu, ob es thatsächlich wohl charakterisierte, konstante Arten von Bakterien gebe oder ob am Ende nur eine Art von Bakterien existiere, die unbegrenzt oder doch äußerst leicht und vielseitig variabel sei?

Die Lösung im Sinne der Existenz spezifischer Bakterienarten wurde namentlich durch die grundlegenden Arbeiten von ROBERT KOCH herbeigeführt.

In seiner ersten, 1876 erschienenen Abhandlung über den Milzbrand erbrachte KOCH den Nachweis der ätiologischen Bedeutung des Milzbrandbacillus für diese Krankheit. Er verfolgte unter dem Mikroskop die Entwickelung des Bacillus von Spore zu Spore und wies nach, dass nur durch Verimpfung des Bacillus oder seiner Sporen, nicht aber durch andere Bakterien bei Tieren Milzbrand zu erzeugen sei. Wo man geglaubt habe, Milzbrand bei Tieren durch Verimpfung von milzbrandbazillenfreien Stoffen zu erzeugen, habe man unbewusst thatsächlich doch die Bazillen oder ihre Sporen übertragen. Die sogenannte »miasmatische« Erkrankung der Herdentiere auf der Weide an Milzbrand könne nur durch Aufnahme in der Außenwelt verbreiteter Milzbrandsporen, die gegen schädigende Einflüsse so sehr resistent seien, erklärt werden. Zur Verhütung des Milzbrandes müsse daher danach gestrebt werden, die Entwickelung der Sporen im Boden, wohin die Bazillen mit den Kadavern der gefallenen Tiere gelangten, zu verhindern. Das sei möglich, indem man die Kadaver so tief in den Erdboden vergrabe, dass die Bazillen die zur Sporenbildung nötige Temperatur über 15° nicht mehr fänden. — Wie man sieht, enthielt diese Arbeit schon alle für die Aetiologie und für die Prophylaxe der Milzbrandkrankheit wichtigen Daten!

Zwei Jahre später zeigte KOCH, dass wie für den Milzbrand so auch für eine Reihe experimentell bei Tieren zu erzeugender pyämischer und septikämischer Krankheiten, wie Mäuseseptikämie, Kaninchenseptikämie, progressive Gewebsnekrose bei Mäusen bestimmte wohlcharakterisierte Bakterienarten die Erreger abgeben. Es gelang ihm bei diesen Krankheiten allen den Bedingungen zu genügen, die nach seiner Ansicht erfüllt werden müssen, damit ein Mikroorganismus als Erreger einer Krankheit gelten kann, nämlich, »die parasitischen Mikroorganis-

men in allen Fällen der betreffenden Krankheit aufzufinden, sie ferner in solcher Menge und Verteilung nachzuweisen, dass alle Krankheitserscheinungen dadurch ihre Erklärung finden und schließlich für jede einzelne Infektionskrankheit einen morphologisch wohlcharakterisierten Mikroorganismus als Parasiten festzustellen.« Vom Blute und den Gewebssäften der infizierten Tiere genügten zur Uebertragung der Krankheit auf andere Tiere so minimale Mengen, dass gleichzeitige Uebertragungen einer zur Erzeugung der Krankheitssymptome etwa genügenden Menge eines chemischen Giftes ganz ausgeschlossen erscheinen musste. Höchst anschaulich zeigten KOCHS Versuche, wie der Tierkörper dazu dienen kann, aus Gemischen von allerlei Bakterien eine bestimmte pathogene Art, die allein im Tierkörper zu wachsen imstande ist, in Reinkultur herauszuzüchten. Auch die Möglichkeit der Trennung zweier pathogener Bakterienarten durch den Tierkörper wurde nachgewiesen: Mäuseseptikämiebazillen und nekroseerzeugende Kokken gediehen im Körper weißer Mäuse neben einander; bei Uebertragung auf den Körper der Feldmaus aber vermehrten sich nur die Nekrosekokken weiter und waren so in Reinkultur zu erhalten.

Als wichtigstes Ergebnis seiner Untersuchungen bezeichnet KOCH den Nachweis »der Verschiedenheit der pathogenen Bakterien und ihrer Unabänderlichkeit«. Gegen die Verschiedenheit und Unabänderlichkeit der Mikroorganismen aber wurde namentlich von NÄGELI und seine Schule in den nächsten Jahren noch ein heftiger Kampf geführt. NÄGELI, der noch 1877 leugnete, dass bei den Bakterien »auch nur zur Trennung in zwei spezifische Formen Nötigung vorhanden sei«, war überzeugt, dass es keine echten Bakterienarten gebe, sondern die Variabilität der Bakterien eine unbegrenzte sei. Nach ihm »nimmt die gleiche Species im Laufe der Generationen abwechselnd verschiedene morphologisch und physiologisch ungleiche Formen an, welche im Laufe von Jahren und Jahrzehnten bald die Säuerung der Milch, bald die Buttersäurebildung im Sauerkraut, bald das Langwerden des Weins, bald die Fäulnis der Eiweißstoffe, bald die Zersetzung des Harnstoffs, bald die Rotfärbung stärkemehlhaltiger Nahrungsstoffe bewirken und bald Diphtherie, bald Typhus, bald rekurrierendes Fieber, bald Cholera, bald Wechselfieber erzeugen«. Experimentelle Beweise für die Variabilität der Bakterien, ihre leichte Anpassungsfähigkeit an wechselnde Lebensbedingungen glaubten einige Autoren gegen 1880 dadurch erbracht zu haben, dass es ihnen nach ihrer Ansicht gelang, durch Kultur unter bestimmten besonderen Verhältnissen, durch »accomodative Züchtung«, z. B. die nicht pathogenen Heubazillen in die pathogenen Milzbrandbazillen, harmlose Schimmelpilze in infektiöse umzuzüchten.

Gegen diese Angaben sprachen zwar allerlei Thatsachen, die man schon Ende der 70er Jahre kannte, ihre endgültige und einwandsfreie Widerlegung gelang aber erst, als praktisch brauchbare, zuverlässige Methoden für die Reinzüchtung der Bakterien in vitro gefunden wurden. Damit war die Möglichkeit gegeben, in beliebig langer Reihe von »Generationen« jede Bakterienart für sich bequem fortzuzüchten und das Bestehen echter, nur in relativ geringem Maße morphologisch und biologisch variabler Arten darzuthun. Auch hier hat wieder KOCH die Bahn gebrochen, indem er die festen Nährsubstrate zur Isolierung von Bakterien aus Gemischen von Mikroorganismen einführte und damit die Züchtung von einem Keim aus möglich machte. Die Erzeugung der Infektionskrankheiten durch Impfung mit lange außer-

halb des Körpers fortgezüchteten Bakterienreinkulturen beseitigte denn auch den letzten Zweifel, dass etwa unbelebte Fermente besonderer Art, nicht Bakterien oder von ihnen produzierte Stoffe das Krankheitsagens seien.

Flüssige Nährmedien verschiedener Zusammensetzung zur Züchtung von Bakterien waren besonders durch Pasteur (1858) und Cohn (1872) in Aufnahme gekommen. Feste Nährböden verwandten u. a. H. Hoffmann (1869) und Schröter (1872) in Gestalt der Kartoffel, Klebs (1873) und Brefeld (1874) in Form von Hausenblasengallerte; die drei Letztgenannten machten Anläufe, das feste Substrat zur Reinzüchtung zu verwenden, ohne jedoch wesentliche Erfolge zu haben. Isolierung von einzelnen Bakterien aus Bakteriengemischen durch so starke Verdünnung des in Nährflüssigkeiten zu übertragenden Aussaatmaterials, dass jeder Tropfen desselben womöglich nur einen Keim enthielt, versuchten Klebs, Nägeli und mit besonders gutem Ergebnis 1877 Lister. Salomonsen gab 1876 eine Methode zur Isolierung von Bakterien durch Züchtung in Kapillarröhrchen, in denen die Keime räumlich getrennt zu Kolonien auswuchsen, an; praktisch brauchbar war sie nicht.

Koch brauchte als feste Nährsubstrate anfänglich Kartoffeln und Gelatine mit verschiedenen Zusätzen (Humor aqueus, Serum), später auch durch Erhitzen erstarrtes Serum. Die jetzt allgemein gebräuchliche Fleischwasserpeptongelatine führte Löffler ein, das Agar Frau Hesse.

Einen weiteren Fortschritt in der Erforschung der pathogenen Bakterien brachte die Einführung der homogenen Immersion mit dem Abbe'schen Beleuchtungsapparat in die Methodik durch Koch (1877) und die immer mehr vervollkommnete Technik ihrer deutlichen Darstellung durch Färbung. Erst durch diese wurde der Nachweis vereinzelter und kleinerer Bakterien und ihre zuverlässige Unterscheidung von ähnlich aussehenden Gebilden in den Körpergeweben gesichert.

Eberth versuchte 1872 Färbung der Bakterien mit Haematoxylin, Weigert 1875 mit Karmin und Methylviolett. Salomonsen 1876, Koch 1877 und Ehrlich 1878 lehrten die Vorzüge der Anilinfarben kennen. Das Antrocknen und Fixieren am Deckglas vor der Färbung wandten Koch und Ehrlich zuerst an. Spezifische Färbereaktionen fand Koch 1882 für die Tuberkelbazillen, Gram 1884 für die »gramfärbbaren« Bakterien. Die erste allgemein brauchbare Methode zur Geißelfärbung gab Löfflfr 1890 an.

Mit Hilfe der neuen Methoden und geleitet von dem kritischen Geiste, dessen Hauch schon die ersten Arbeiten Kochs durchweht, gelang es Koch und seinen Schülern, vom Jahre 1880 an für eine Reihe der wichtigsten Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere die wahren Erreger — wie oft hatte man schon früher geglaubt, sie entdeckt zu haben! — in Gestalt von Bakterien nachzuweisen. Hier seien nur genannt die Aufdeckung der Aetiologie der Tuberkulose, der Cholera, des Typhus, der Diphtherie, der Wundinfektionen und des Erysipels, des Tetanus, der Pneumonie, der epidemischen Meningitis, der Influenza, der Bubonenpest, der hämorrhagischen Septikämien bei Tieren und des Schweinerotlaufs. Auch die Kenntnis der z. T. schon früher bekannten pathogenen Fadenpilze und Streptothricheen (Aktinomyces) ist durch die modernen Bakterienmethoden gefördert worden.

Neue Methoden scheinen nötig zu sein, um die Erreger der Syphilis, der Pocken, Masern und des Scharlachs, und, wenn sie durch Parasiten erzeugt sind, der malignen Tumoren aufzufinden.

Ihre eigenen Wege ging die Erforschung einiger Krankheiten, bei denen Protozoen die Erreger darstellen. Die wichtigsten Ergebnisse waren hier der Nachweis der Malariasporozoen durch LAVERAN 1882, die Entdeckung ihrer Verbreitung durch Mücken seitens verschiedener Autoren seit 1897, und die Auffindung der Texasfieberparasiten und ihrer Verbreitungsweise durch SMITH (1889 ff.).

Immunität.

Selbst die heftigste und ausgebreitetste Seuche ergreift niemals alle Menschen. Eine kleinere oder größere Zahl bleibt verschont, mögen sie auch noch so sehr der Infektionsgelegenheit ausgesetzt sein. Von jeher erklärte man sich diese Erscheinung durch Verschiedenheiten in der Körperbeschaffenheit der einzelnen Menschen. »Eine Krankheitsursache vermag nur in den für sie geeigneten Körpern zu wirken«, sagt schon GALEN. So lange die Humoralpathologie herrschte, galt der Satz, dass die Menschen, die humiditate excrementosa pleni, deren humores ad putredinem apti sind, am leichtesten ergriffen werden. Fontanellen anzulegen, damit die schlechten Stoffe aus den Säften ausgesondert werden, hielten Viele selbst im Anfange des 19. Jahrhunderts zu Epidemiezeiten noch für empfehlenswert.

Genauere Vorstellungen über die Ursachen der natürlichen Immunität als den vagen Begriff einer besonders guten Beschaffenheit der Humores, einer guten Körperkonstitution hatte man nicht, wie wir ja selbst heute noch nicht über ganz gesicherte Erklärungen verfügen. Beliebt war immer der Vergleich der Krankheiten mit Pflanzen, die auch nicht auf jeder Art von Boden gleich gut gedeihen. Sehr wohl kannten schon frühere Jahrhunderte die Bedingungen, die die natürliche Immunität erhöhen oder brechen. Schon im Mittelalter lehrte man, dass gute Ernährung, regelmäßige Lebensweise, Sauberkeit die Resistenz gegen Krankheiten fördern, Schmutz, schlechte Nahrung, Excesse umgekehrt sie hinabsetzen. Furcht vor der Ansteckung, Gemütsbewegungen überhaupt galten als ganz besonders für Erkrankung disponierend, ja konnten nach Ansicht vieler Autoren bis ins 18. Jahrhundert die herrschende epidemische Krankheit auch ohne Contagium und Miasma von selbst hervorrufen. Anfänge einer Kenntnis von verschiedener Rassendisposition finden sich schon im 16. Jahrhundert deutlich. Beispiele, oft abenteuerliche, besonderer Familiendisposition bringt seit jener Zeit bis zum 19. Jahrhundert fast jeder Seuchenschriftsteller.

Experimentell zuerst gezeigt wurde das Brechen der natürlichen Immunität durch »massive Dosen« Infektionsmaterial von CHAUVEAU 1879 (algerisches Vieh und Milzbrand), durch Abkühlung des Körpers von PASTEUR 1878 (Hühner und Milzbrand), durch Ueberanstrengung von CHARRIN und ROGER 1890 (Ratten und Milzbrand), durch Hunger von CANALIS und MORPURGO 1890 (Tauben und Milzbrand). Die erste Angabe über Beziehungen zwischen Immunität und nachweislich besonderer Beschaffenheit des Blutes stammt wohl von R. KOCH (1878 S. 46: Das Blut der gegen Mäuseseptikämie immunen Feldmäuse bildet schneller Krystalle in vitro als das der empfänglichen Hausmäuse). Antiseptische und baktericide Stoffe im Blute vermuteten zuerst TRAUBE

und Gscheidlen 1874, Grohmann 1884; exakte Versuche machte zuerst von Fodor 1887.

Als eine Krankheit, gegen die es kaum natürliche Immunität gebe, sah man von jeher die Pocken an. Man suchte sie daher gern als ein ganz normal in jedem Leben zu erwartendes, aus inneren Ursachen im Körper entstehendes Ereignis zu erklären. Von Rhazes (9. Jahrhundert) an bis ins 17. Jahrhundert hielt man sie allgemein für entstanden durch Gärung des während der Gravidität im mütterlichen Körper zurückgehaltenen, auf das Kind übergegangenen Menstrualblutes. De Haen um 1760 betrachtete die Pocken als einen in jedem Körper wie Zahnwechsel und Pubertät zu bestimmter Zeit eintretenden Prozess, bestehend in Wucherung der feinsten Arterienausläufer in der Haut. Kieser, im Anfang des 19. Jahrhunderts Professor in Jena, hielt ähnlich Pocken, Scharlach, Masern für normale und notwendige Entwickelungsvorgänge im Kindesalter und eiferte daher gegen die Versuche, diese Krankheiten zu vermeiden.

Das Eintreten von Immunität gegen die Krankheiten einer bestimmten Oertlichkeit infolge von Acclimatisation (z. B. gegen Malaria) behauptete man schon früh und erklärte es durch allmähliche Gewöhnung an die häufig und in kleinen Mengen aufgenommenen Krankheitsstoffe.

Bereits im Altertum wusste man, dass manche ansteckenden Krankheiten den Menschen nur einmal befallen. Schon Thukydides erzählt derlei von der Seuche zu Athen im Peloponnesischen Kriege. In den großen europäischen Pestepidemieen vom 14. Jahrhundert an übertrug man die Pflege der Kranken und die Desinfektion der Häuser mit Vorliebe bereits durchseuchten und daher für immun geltenden Personen. Je weniger man seit dem 17. Jahrhundert Pocken, Scharlach, Masern zusammenwarf und nur für Abstufungen desselben Krankheitsprozesses hielt, um so sicherer wurde festgestellt, dass sie Immunität hinterlassen.

Einen mächtigen Aufschwung nahm die Lehre von der erworbenen Immunität durch die Einführung der Pockeninokulation vom Oriente nach Europa seit dem Jahre 1721. Aus der Beobachtung, dass die künstlich in die Haut eingeimpften Pocken unvergleichlich viel milder verliefen, suchte man auch für andere Krankheiten Nutzen zu ziehen.

Home machte 1758 Versuche, gegen Masern durch Inokulation von Blut und Nasenschleim Masernkranker zu immunisieren. Stoll um 1780 und mehrere Andere nach ihm wollten gegen Scarlatina durch Einimpfung von Blut, Hautschuppen u. s. w. Scharlachkranker immunisieren. Vespremi empfahl 1755 zum Schutz gegen die Beulenpest Inokulation von Pestmaterie. Zur Immunisierung von Rindvieh gegen Rinderpest wandten schon 1744 Dodson und 1745 Courtivron die subkutane Einspritzung von Nasenschleim kranker Tiere an. Lungenseucheschutzimpfungen wurden seit Beginn des 19. Jahrhunderts, später namentlich auf Empfehlung von Hertwig (1827) und Willems (1850), geübt. Inokulation von Cholera mit dem Blute von Choleraleichen soll in der ersten europäischen Choleraepidemie in Russland versucht worden sein. 1871 versuchten Masotto und Bobola gegen Diphtherie durch Einimpfung von Diphtheriemembranen in die Haut zu schützen. Die Schutzimpfung von Schafen mit Ovine gegen Ovine, die schon im 16. Jahrhundert in Frankreich geübt worden sein soll, war bis 1880, wo sie gesetzlich auf schon befallene Viehbestände beschränkt wurde, in Deutschland viel üblich

und stiftete, wie früher die Pockeninokulation beim Menschen, durch die Verbreitung des Ansteckungsstoffes ebensoviel Schaden wie Nutzen. Einer der letzten Ausläufer dieser Verfahren, die alle das gemeinsame Prinzip haben, kleine Mengen vollvirulenten Infektionsstoffes einzuimpfen, ist die Schutzimpfung gegen Lyssa von Högyes 1889; einige nur im Laboratorium geübte Immunisierungsmethoden beruhen auf demselben Grundsatze.

Die Einführung der Impfung mit Vaccine zum Schutz gegen Variola in die wissenschaftliche Welt durch Jenner 1797 bedeutete einen weiteren großen Fortschritt. Die Partei, die Variola und Vaccine für eine einheitliche Krankheit hielt und die sich auch trotz Chauveaus gegenteilig gedeuteter Versuche von 1865 ständig vergrößerte, sah darin eine Schutzimpfung gegen den vollgiftigen Ansteckungsstoff mit einer abgeschwächten Modifikation desselben. Eine solche Abschwächung des Infektionsstoffes, die ihn zum »Vaccin« (Pasteur) werden ließ, auch bei anderen Infektionskrankheiten zu erreichen, musste das Ziel sein. So gab die Kuhpockenimpfung das Paradigma für die Bestrebungen der neuesten Zeit zur Erzielung aktiver Immunität bei Hühnercholera, Schweinerotlauf, Milzbrand, Hundswut. Die Schutzimpfungen mit Bakteriengiften und abgetöteten Erregern (Cholera, Typhus, Pest) entwickelten sich aus dem gleichen Prinzip.

Die Möglichkeit der Immunisierung mit Vaccine gegen Variola kannten die Landleute in manchen Gegenden schon um 1750. Samoilowitz empfahl 1782 Schutzimpfung gegen Pest mit Buboneneiter, weil in diesem das Pestgift seines Erachtens in abgeschwächtem Zustande vorhanden war. Auch den Impfungen mit Ulcus-molle-Eiter bei Syphilis (Auzias Turenne 1840 u. A.) und bei Lepra (Danielssen) lag ein ähnlicher Gedanke zu Grunde.

Wohlbekannt war es seit langem, dass nicht alle Infektionskrankheiten Immunität hinterlassen. Nur die Kontagien, nicht die Miasmen immunisieren, lehrte die erste Hälfte des 19. Jahrh. Ebenso ist die Erfahrung alt, dass ausnahmsweise (z. B. nach Pocken) keine Immunität eintritt, dass die Immunität um so geringer ist, je weiter die Erkrankung zurückliegt (Pest — Diemerbroeck 1640) und je leichter sie verlaufen ist (omnium minime tuti videntur, quos pestis leviter salutavit — Chenot 1766).

Warum ein durchseuchter Körper gegen erneute Infektion mit derselben Krankheit immun ist, das aufzuklären hat erst die neueste Zeit einigermaßen vermocht. Frühere Jahrhunderte nahmen an, durch die erste Infektion seien bestimmte Stoffe im Körper verbraucht worden. So schreibt Friederich Hoffmann 1710: »Die Erfahrung bezeugt ja klärlich, dass Leute, so die Pestkrankheit einmal ausgestanden, selten zum andernmal von selbiger beunruhigt werden, weil ihr Geblüt gleichsam schon gereinigt und das schweflige und flüchtige Wesen, in welchem die Pest ihren Aufenthalt und Nahrung findet, schon verraucht ist.« Auf dem gleichen Acker gedeiht dieselbe Pflanze nicht wiederholt gut, führten Andere als Vergleich an. In neuerer Zeit zitierte man als Parallele die Thatsache, dass Hefe in einer Lösung, in der sie einmal gewachsen ist, nicht wieder gedeiht, und erklärte diese Erscheinung teils durch Erschöpfung der Nährstoffe in der Lösung, teils durch Retention von giftigen entwickelungshemmenden Stoffwechselprodukten der Hefe in ihr.

Als man gegen 1880 hin die Verhältnisse der erworbenen Immunität experimentell zu erforschen begann, kehrte zuerst, von Pasteur

vertreten, die alte Erschöpfungshypothese wieder, der sofort die Retentionshypothese CHAUVEAUS zur Seite trat. Die Aufstellung der Excitationstheorie der Körperzellen durch GRAWITZ 1881, der ähnlichen Zellselektionstheorie durch BUCHNER und WOLFFBERG, der Phagozythentheorie METCHNIKOFFS 1883, der Antitoxinlehre BEHRINGS 1890 leitet die neueste Epoche ein.

Prophylaxe.

Die Entwickelung der allgemeinen Hygiene, der Städtesanierung, der Sorge für gute Trinkwasserversorgung und Abwässerbeseitigung, der Nahrungsmittelpolizei, des Medizinalwesens überhaupt u. s. w. zu schildern, liegt außerhalb des Rahmens dieser Darstellung. Es genügt der Hinweis, dass die Verbesserung der allgemeinen hygienischen Verhältnisse, zu der ja besonders durch die großen Volksseuchen immer wieder der Anstoß gegeben worden ist, nicht nur die Gesundheitsverhältnisse der Kulturmenschheit im ganzen günstig beeinflusst, sondern auch zum Seltener- und Milderwerden der Seuchen ganz wesentlich beigetragen hat. Bekannt sind die vortrefflichen großen Sanierungswerke des Altertums, namentlich der Römer. Die Völkerwanderung und die folgende Zeit brachte den Untergang der alten Kultur auch in hygienischer Beziehung. Unter dem Drucke der Pesten begann im späteren Mittelalter ein neuer Aufschwung. Im 19. Jahrh. förderte die Cholera die Sanierung kräftig und zumal PETTENKOFERS Bodentheorie, so wenig sie sich später auch als haltbar erwiesen hat, beschleunigte die Entwickelung der modernen Städtehygiene.

Anfänge einer speziellen Seuchenbekämpfung findet man schon im Altertum. Die alten Perser isolierten lepröse Einheimische und wiesen fremde Lepröse aus dem Lande; ähnlich die Israeliten. Leproserieen werden schon im 6. Jahrh. n. Chr. erwähnt, später waren sie im ganzen Abendlande weit verbreitet.

Die beste Lehrmeisterin in der Seuchenprophylaxe war die Pest. Seit dem 14. Jahrh. brach sich immer mehr die Ueberzeugung Bahn, dass die Pest nicht autochthon an einem beliebigen Orte entstehe, sondern vom Orient her direkt oder auf Umwegen durch den Verkehr eingeschleppt werde. Die natürliche Folgerung war, dass der Verkehr unter Ueberwachung gestellt werden müsse. Ende des 14. Jahrh. finden sich schon in italienischen Städten strenge Vorschriften über die Fernhaltung von Leuten aus infizierten Orten, so in Reggio, Piacenza, Mailand. Da der Verkehr aber nicht dauernd ganz aufgehoben werden konnte, beschränkte man sich im allgemeinen auf eine Abschließung und Beobachtung der aus verdächtigen Gegenden Zureisenden, die meist auf 40 Tage bemessen wurde (daher der Name Quarantäne), und eine eben so lange dauernde Lagerung und Lüftung der eingeführten Waren. Venedig, das schon 1127 ähnliche Maßnahmen getroffen hatte, erließ 1448 eine ausführliche Quarantäneordnung und vervollständigte seine Einrichtungen 1485. 1527 führte es zuerst die Gesundheitspässe ein, die den Reisenden und den Waren als Zeugnis für ihre Herkunft aus seuchefreien Orten dienten und im 17. Jahrh. allgemein in Aufnahme kamen. War die Seuche schon ins Land eingedrungen, so schloss man den infizierten Landesteil, wenn er klein war, durch Militärkordon ein oder unterband wenigstens seinen Verkehr mit der Nachbarschaft nach Möglichkeit.

Das System der Sperren und Quarantänen, welch letztere man jedoch seit dem 17. Jahrhundert abzukürzen begann, blieb bis in das 19. Jahrhundert hinein auf dem europäischen Festlande beim Drohen einer exotischen Seuche in Uebung; England milderte es wesentlich schon um das Jahr 1720. Es hat namentlich gegenüber der Pest bisweilen zweifellos gute Erfolge gehabt, wenn es auch in vielen Fällen wirkungslos blieb. Seine schädigende Wirkung auf Handel und Wandel machte sich dazu mit der Entwickelung des Weltverkehrs immer empfindlicher bemerkbar. Noch 1831 suchte sich Preußen durch einen die ganze Ostgrenze entlang ausgedehnten doppelten Militärkordon gegen die von Rußland drohende Cholera zu schützen, aber vergeblich. Ebensowenig nützten Sperren um die zuerst infizierten Orte im Inlande herum. 1848, als die Cholera wieder nahte, beschränkte man sich auf die Errichtung von Stationen für eine 4—5tägige »Beobachtungs-Quarantäne« in einzelnen für den Verkehr freigelassenen Grenzorten und den Häfen, jedoch abermals ohne Erfolg.

Die folgenden Jahrzehnte führten dann den Uebergang zu dem jetzt üblichen System herbei, das, gegründet auf bessere Kenntnis der Krankheitserreger und damit der Verbreitungsweise der Seuchen, von Sperren, außer für bestimmte Waren, ganz absieht, Quarantänen nur an den Seegrenzen, Absonderung nur für infizierte oder stark infektionsverdächtige Personen zuläßt und im übrigen durch Untersuchung und eventuelle Beobachtung der von verseuchten Gegenden Zureisenden und durch Desinfektion verdächtiger Objekte der Einschleppung vorzubeugen sucht. Von wesentlicher Bedeutung für die internationale Regelung der Abwehrmaßregeln waren die internationalen Sanitätskonferenzen, die zu Paris 1851 und 1859, Konstantinopel 1866, Wien 1874, Washington 1881 (Gelbfieber), Rom 1885, Venedig 1892 (Cholera), Dresden 1893 (Cholera), Paris 1894 und Venedig 1897 (Pest) stattfanden. Sie führten zu einer Verständigung über ein gleichmäßiges Vorgehen der meisten Kulturstaaten wenigstens gegen Cholera und Pest und hatten auch die Errichtung besonderer sanitärer Einrichtungen im Orient zur Erkundung und Abhaltung dieser von dort drohenden gefährlichen Volksseuchen zur Folge.

Die zahllosen »Pestverordnungen« in Deutschland vom 15. Jahrhundert an berücksichtigen schon alle für die Unterdrückung einer eingeschleppten Seuche wichtigen Verhältnisse: Schnelle Erkennung des ersten Krankheitsfalles, daher Anstellung von Seuchenärzten und Gesundheitsinspektoren, Meldepflicht für Erkrankungen, Vorsorge für Räume zur Isolierung Kranker und Beobachtung Infektionsverdächtiger, Desinfektion der infizierten Häuser und Utensilien, Sorge für gute Nahrungsmittel und Sauberkeit, schnelle Beerdigung der Leichen außerhalb der Ortschaften, Vermeidung von Volksansammlungen und Lustbarkeiten, Belehrung des Publikums über die individuellen Schutzmaßregeln. Der geringe Nutzen dieser guten Maßnahmen in früheren Zeiten erklärt sich im wesentlichen aus den schlechten allgemeinen hygienischen Bedingungen und dem Fehlen einer exakten Krankheitsdiagnostik.

Eine systematische Bekämpfung der einheimischen Infektionskrankheiten hat erst die neuere Zeit gebracht. Der Kampf gegen Pocken, Tuberkulose, Hundswut und eine Reihe von Tierseuchen datiert z. T. noch aus dem 18. Jahrhundert. Masern und Scharlach gelten selbst heute noch als fast unvermeidbar.

Die Notwendigkeit der **Desinfektion** zur Zerstörung von Ansteckungsstoffen erkannte man von jeher. Die Desinfektionsmittel und Methoden waren natürlich im Laufe der Zeiten verschieden.

Als Desinfektionsmittel brauchten frühere Zeiten mit Vorliebe gasförmige Stoffe, da man sich die Ansteckungsstoffe in der Luft enthalten dachte. Schon aus dem Altertum stammt die Desinfektion durch Lüftung. Der Wind, zumal der Nordwind, reinigte die Luft und verteilte die Miasmen. Häuser und Waren desinfizierte man durch vieltägige kräftige Lüftung; noch die preußische Desinfektionsordnung von 1835 empfiehlt diese Methode als sehr wirksam. Neben der reinen Luft brauchte man von alters her Räuchern mit Holzrauch zur Desinfektion. Im Freien zündete man grosse Feuer an, deren Rauch die Miasmen zerstören sollte. Nach Ansicht der Anhänger des Contagium vivum um 1700 wirkte dabei nicht der Rauch, sondern das Feuer selbst, indem es den Infektionstierchen in der Luft Flügel und Beine verbrannte und sie dadurch unschädlich machte. Besser als Holzrauch sollte der Qualm von Schießpulver wirken; man schoss daher bis ins 18. Jahrhundert täglich mit Kanonen über infizierte Orte hin. Aromatische Stoffe, Wohlgerüche aller Art wurden zum Durchräuchern der Häuser gebraucht, um die Luft zu desinfizieren. Ebenso kaute man in Seuchenzeiten beim Ausgehen stets aromatische Wurzeln und trug »Riechäpfel«, d. h. mit aromatischen Stoffen gefüllte siebartig durchlöcherte Büchschen in der Hand. Wie Wohlgerüche, so sollte auch intensiver Gestank die Ansteckungsstoffe zerstören, weshalb im 17. und 18. Jahrhundert das Halten von Ziegenböcken im Hause bei Pest geraten wurde. Räucherung mit Schwefeldämpfen wendet schon Odysseus an, um den Saal zu desinfizieren, in dem er die Freier erschlagen hat; bis in die neueste Zeit blieb die schweflige Säure in Gasform ein beliebtes Desinfektionsmittel. 1773 führte Guyton-Morveau Räucherung mit Chlor- und Salpetersäuredämpfen ein und fand damit viel Anklang.

Wasser in Schalen aufzustellen, um darin die giftigen Gase aus der Luft absorbieren zu lassen, rieten noch Autoren des 19. Jahrhunderts. Allgemein galt Wasser in reichlicher Menge als ein treffliches Mittel zur Desinfektion von Gegenständen, Vieh und Menschen. Essig wurde zur Desinfektion der Hände und kleiner Objekte wie Münzen seit dem Mittelalter bis zur neuen Zeit viel gebraucht. Kalk in Form von Tünche diente seit derselben Zeit zur Desinfektion der Wände in den Häusern. Der Brauch, die Leichen bei Menschen- und Tierseuchen im Grabe mit Kalk zu beschütten, wurde im 17. Jahrhundert allgemeiner. Höhere Temperatur in Form trockener Hitze, ebenso starke Säuren und Alkalien kamen erst in der Neuzeit mehr in Gebrauch.

Um festzustellen, ob die Desinfektion pestinfizierter Häuser oder Waren von Erfolg gewesen war, brachte man im 17. und 18. Jahrhundert Tiere, namentlich Vögel, und auch Menschen, die sich dazu hergaben (sog. »essayeurs«, Frankreich 17. Jahrhundert) in sie hinein oder mit ihnen in längere Berührung. Blieben sie gesund, so galt der Zweck als erreicht.

Versuche zu einer Desinfektion am lebenden Körper reichen in Form der Anwendung antiseptischer Wundmittel bis ins Altertum zurück. Ebenso ziehen sich Bestrebungen, Infektionskrankheiten durch Zerstörung der Ansteckungsstoffe im Körper, also antiseptisch zu behandeln, durch die ganze Geschichte der Medizin hin. Eisenmann rät

bereits 1830, die Augen Neugeborener zur Verhütung von Blennorrhoe mit einer dünnen Chlorwasserlösung zu waschen, ein Vorschlag, der nicht Eisenmann, sondern Credé, der ihn 1881 in etwas modernisierter Form wiederholte, berühmt machte. Dass die Puerperalinfektionen durch infizierte Hände verbreitet werden, erkannte seit 1847 Semmelweis klar; er ließ daher die Hände des Geburtshelfers in ganz rationeller Weise mit Chlorwasser desinfizieren.

Seit etwa 1700 begann man, die Desinfektionsmittel etwas mehr wissenschaftlich zu prüfen. Man versuchte, welche Stoffe und Verfahren Fäulnis verhindern, Infusionstierchen töten und das Pockenvirus seiner Infektiosität berauben und erprobte diese als Desinficientia und Therapeutica. Ein Teil der modernen Antiseptica, wie das Sublimat und die Karbolsäure, sind auf diese Weise schon in der vorbakteriologischen Zeit gefunden worden. Die Aera wissenschaftlich begründeter Desinfektionsmethoden datiert aber erst seit den 1881 veröffentlichten Versuchen Kochs und seiner Mitarbeiter über die Abtötung von Bakterien und namentlich Milzbrandsporen durch Wasserdampf, durch Dämpfe schwefliger Säure und durch allerlei Chemikalien.

Litteraturverzeichnis.

Nur einige der wichtigsten und zur Orientierung geeigneten Werke sind genannt.

Billroth, Th. Untersuchungen über die Vegetationsformen von Coccobakteria septica. Berlin 1874.
Birch-Hirschfeld, Sammelberichte in Schmidts Jahrbüchern 1872, Bd. 155, S. 97, 1875, Bd. 166, S. 169.
Chenot, Tractatus de peste. Vindobonae 1766.
Cohn, F. Beiträge zur Biol. der Pflanzen, Bd. I—III. Breslau 1872—1883.
Collingridge, Lectures on Quarantine. Lancet 1897, Bd. I.
Ehrenberg, Die Infusionstierchen als vollk. Organismen. Leipzig 1838.
Fracastorius, De contagione. Lugduni 1550.
Gastaldi, Tract. de avertenda . . . peste. Bonon. 1684.
Guyton-Morveau, Traité des moyens de désinfecter l'air. Paris 1802.
Hallier, Parasitolog. Untersuchungen. Leipzig 1868.
Henle, Pathol. Untersuchungen. Berlin 1840.
Henle, Handb. der ration. Pathol., Bd. II, Abt. 2. Braunschweig 1853.
Hiller, Die Lehre von der Fäulnis. Berlin 1879.
Hirsch, Handb. der histor.-geogr. Pathol., 2. Aufl. Stuttgart 1883—1886.
Hübener, Die Lehre von der Ansteckung. Leipzig 1842.
Kircher, Scrutinium . . . . pestis. Leipzig 1659.
Klebs, Beiträge zur pathol. Anat. der Schusswunden. Leipzig 1872.
Koch, R. Cohns Beitr., Bd. II, Heft 2, S. 277, 1876. Ebda, Bd. II, Heft 3, S. 399, 1877.
Koch, R. Untersuchungen über die Aetiol. der Wundinfektionskrankh. Leipzig 1878.
Koch, R. Mitt. a. dem Kais. Ges.-Amte, Bd. I, S. 1, 1881.
Löffler, Vorlesungen über die geschichtl. Entwick. der Lehre v. d. Bacterien. Leipzig 1887.
Muratori, Li tre governi in tempo di peste. Lucca 1743, 4. Aufl.
Nägeli, Die niederen Pilze in ihren Bez. zu den Infektions-Krankheiten. München 1877.
Neuberger, Die Vorgeschichte der antitox. Therapie der acuten Inf.-Krankh. Stuttgart 1901.
Nyander, Exanthemata viva in Linnés Amoenitates academicae, Bd. V. Holmiae 1760.
Pasteur, Abhandlungen in den C. r. de l'Acad. des Sciences, fast alle Bände seit 1855.
Pasteur, Die in der Atmosphäre vorhand. organis. Körperchen. (Ostwalds Klassiker, Leipzig 1892.)

Plenciz, Opera medico-physica. Wien 1762.
Reimarus, Vorrede zu Knigges Uebersetz. v. Antrechaus' Pest zu Toulon. Hamburg 1794.
Semmelweis, J. Die Aetiologie u. s. w. des Kindbettfiebers. Pest, Wien, Leipzig 1861.
Spallanzani, Physikal. u. mathem. Abhandl. Leipzig 1769. Opuscules de physique. Uebers. v. Sennebier, 1777.
Weigert, Ueber pockenähnl. Gebilde in parenchym. Organen etc. Habilitationsschr. Breslau 1875.

II.

Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen.

Von

Dr. E. Gotschlich,

Sanitäts-Inspektor von Alexandrien.

A. Definition und Plan der Darstellung.

Unter dem Namen der pathogenen Mikroorganismen fasst man gegenwärtig eine große Anzahl von niedersten Lebewesen zusammen, die nur das eine gemeinsame, aber praktisch dafür um so bedeutungsvollere Merkmal haben, dass sie als Ursachen der Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere angesehen werden müssen. Im übrigen aber gehören sie sehr verschiedenen Klassen von Lebewesen an, indem einige (Schimmel- und Sprosspilze, Streptotricheen) zu den niedersten Pflanzen, andere (Protozoen) zu den niedersten einzelligen Tieren zu rechnen sind, noch andere endlich (Bakterien) eine Mittelstellung einnehmen. Unter diesen fünf Formkreisen der pathogenen Mikroorganismen sind es die Bakterien, die, sowohl nach ihrer Bedeutung für den Arzt und Hygieniker, als auch nach dem außerordentlichen Umfang und der eingehenden Durchforschung des Gebietes, die erste Stelle einnehmen. Nur für die pathogenen Bakterien ist es bisher auch möglich gewesen, allgemeine morphologische und biologische Gesichtspunkte ausführlich darzulegen, während die Angehörigen der vier anderen, oben angeführten Gruppen pathogener Mikroorganismen bisher relativ vereinzelt geblieben sind und unter sich, von Fall zu Fall, so große Verschiedenheiten und Besonderheiten aufweisen, dass hier eine allgemeine Darstellung nur in sehr beschränktem Umfang möglich ist. Die allgemeinen Bemerkungen, welche über diese Gruppen zu machen sind, finden daher in den betreffenden speziellen Kapiteln dieses Werkes ihren Platz, während wir uns hier nur mit den pathogenen Bakterien zu befassen haben.

Die Bakterien lassen sich definieren als kleinste einzellige Lebewesen — von kugeliger, cylindrischer oder schraubenförmiger Gestalt —, teils mit Eigenbewegung begabt, teils ohne solche —, die sich durch Zweiteilung (und zwar mit einer ganz ungeheuren, bei anderen Lebewesen gar nicht vorkommenden Geschwindigkeit) vermehren —, die sich ohne Vermittelung von Chlorophyll ernähren nnd in ihrer Ernährung, sowie in allen ihren sonstigen Lebensbedingungen ebenfalls eine, mit

anderen Lebewesen nicht entfernt vergleichbare, ganz außerordentliche Mannigfaltigkeit und Anpassungsfähigkeit bekunden.

Der Mangel des Chlorophylls und die Fähigkeit der Ernährung durch hochkomplizierte organisierte Körper (Eiweiß u. s. w.) bekunden eine nahe natürliche Verwandtschaft der Bakterien mit den Pilzen, weshalb sie auch von Nägeli kurzer Hand als Spaltpilze oder Schizomyceten bezeichnet wurden. Eine solche einfache Subsumierung der Bakterien unter die Klasse der Pilze ist jedoch heutzutage nicht mehr haltbar, da hierdurch einerseits den Bakterien ein rein pflanzlicher Charakter zugeschrieben wurde, und andererseits die sonstigen wichtigen Verwandtschaftsbeziehungen der Bakterien gänzlich ohne Würdigung blieben. Solche natürliche Verwandtschaften bestehen zunächst zu den zur Klasse der Algen gehörigen Cyanophyceen, insbesondere mit Bezug auf die Fähigkeit der Ernährung aus einfachsten mineralischen Substanzen (anorganische Salze, Wasser, CO_2, NH_3) mit synthetischem Aufbau des Eiweißmoleküls; ferner zu den dem Kreise der Protozoen angehörigen Flagellaten, durch das beiden Formen von Lebewesen gemeinsame Charakteristikum der Eigenbewegung durch Geißeln; endlich zeigen gewisse Arten von Bakterien, insbesondere durch eine sonderbare, sonst bei den Bakterien ganz ungewohnte Art der Vermehrung, die Teilung mit echten Verzweigungen, sehr nahe Beziehungen zu den Streptotricheen, die ihrerseits wieder den Schimmelpilzen nahe stehen.

Dabei ist es bemerkenswert, dass selbst unter nahe mit einander verwandten Bakterienarten, die der gleichen natürlichen Gruppe angehören, diese Verwandtschaftsbeziehungen zu anderen Reichen der Lebewesen bei der einen Art fehlen, bei der anderen vorhanden sein können; insbesondere gilt dies von der Eigenbewegung.

Man hat es eben offenbar bei den Bakterien mit einer der niedersten, phylogenetisch ursprünglichsten, großen Gruppe der Lebewesen zu thun, in der sich die Differenzierung noch ganz frei nach sehr verschiedenen Seiten hin entfalten konnte; daher die zahlreichen divergenten Verwandtschaftsbeziehungen, daher auch die erstaunliche Mannigfaltigkeit in den Lebensbedingungen und Ernährungsverhältnissen. Bei Temperaturen von 0° und 75° begegnen wir noch Bakterienwachstum, und die Energiequellen, die das lebende Plasma der Bakterien verarbeitet, zeigen größere Verschiedenheiten, als bei allen übrigen Lebewesen zusammengenommen. Bald sind es die lebenden Körpersäfte und Gewebe ausschließlich des Menschen, die das betr. Bakterium als Nährstoff verwenden kann (Syphiliserreger), bald sind es ausschließlich die einfachsten Nährstoffe, aus denen sich der Zellleib des Bakteriums aufbaut (viele Saprophyten). Bald vermag die gleiche Art sowohl die eine wie die andere Form der Ernährung durchzuführen (Tuberkelbazillen); bald ist der Sauerstoff unentbehrlich (Influenzabazillen), wie bei anderen Lebewesen, bald kann er fehlen (Typhusbacillus), bald ist seine Anwesenheit tödliches Gift und nur Leben ohne freien Sauerstoff möglich (Tetanusbacillus). Endlich gehen bei einigen (den Arzt nicht näher interessierenden) Arten die Abweichungen vom normalen Lebensprozess so weit, dass die Kraftquelle gar nicht mehr in der Zersetzung von Kohlenstoffverbindungen mit Bildung von CO_2 (der fundamentalsten Lebenserscheinung aller sonstigen Lebewesen) gesucht wird; Verbrennung von NH_3 zu Nitriten und Nitraten (Nitrobakterien), Oxydation von H_2S zu Sulfaten (Schwefelbakterien) werden zum gleichen Zwecke herangezogen, und selbst der chemisch träge atmosphärische Stick-

stoff kann zum Aufbau des Bakterienleibes verwendet werden (Knöllchenbakterien der Leguminosen). —

In gegenwärtigem, für den Arzt und Hygieniker geschriebenen Buche müssen diese kurzen Andeutungen genügen, um die allgemeine Rolle der Bakterien in der Natur zu kennzeichnen; dieselbe lässt sich kurz dahin präzisieren, dass die Bakterien die mannigfaltigsten Zersetzungsvorgänge in Boden und Wasser vollbringen und vornehmlich die Aufgabe haben, die Endprodukte des tierischen Stoffwechsels (Ausscheidungen und Kadaver) rasch und vollständig zu zersetzen und so umzuformen, dass sie aufs neue als Anfangsmaterial des pflanzlichen Stoffwechsels dienen können, womit der Kreislauf organischen Lebens sich als geschlossener Ring darstellt. Die ursprüngliche Rolle der Bakterien in der Natur ist also eine durchaus nützliche und geradezu unentbehrliche. Die verderblichen Wirkungen, welche ein Teil der Bakterien, die pathogenen Arten, im menschlichen und tierischen Organismus entfalten und die uns hier besonders interessieren, sind phylogenetisch nur als Ausnahmsfälle zu betrachten und unter folgendem Gesichtspunkte zu verstehen. Zunächst ist schon die Anzahl der krankheitserregenden Arten nur klein zu nennen gegenüber der ungeheuren Menge rein saprophytischer, völlig unschädlicher Arten; meist sind nur ein einziger oder wenige pathogene Repräsentanten inmitten einer großen natürlichen Gruppe saprophytischer Arten, so der Choleravibrio unter den zahllosen choleraähnlichen Vibrionen. Ferner finden sich phylogenetisch alle Uebergänge von rein saprophytischen völlig unschädlichen Arten bis hinauf zu den exquisit pathogenen Bakterien. Da sind zunächst Saprophyten, denen noch die Fähigkeit des Wachstums im Tierkörper völlig abgeht und die demnach, in geringen Mengen dem Organismus einverleibt, gänzlich ohne krankheitserregende Wirkung bleiben; eine solche stellt sich jedoch sofort ein, wenn diese Mikroben in großen Mengen eingeführt werden, wobei die fertig gebildeten Stoffwechselprodukte eine reine Giftwirkung entfalten; zu diesen rein toxischen, nicht infektiösen Bakterien gehören z. B. gewisse peptonisierende Bakterien der Kuhmilch (Flügge). — Dann kommen Bakterienarten, denen die Lebensbedingungen im Innern des Organismus sehr wohl zusagen und die, auch in geringen Mengen eingebracht, doch üppig zu wachsen und pathogene Effekte zu entfalten vermögen; aber, sei es, dass diese Arten doch in der Außenwelt noch günstigere Daseinsbedingungen finden, sei es, dass die Infektionsgelegenheit relativ selten sich darbietet, — das parasitäre Leben dieser Mikroben bildet doch nur eine Ausnahme gegenüber ihrer saprophytischen Existenz; hierher gehören z. B. der Erreger des Weilschen infektiösen Ikterus, sowie gewisse Koliarten, die für gewöhnlich ein friedliches saprophytisches Dasein im Darmkanal fristen, unter Mitwirkung gewisser begünstigenden Umstände jedoch pathogen werden. — In beiden bisher besprochenen Fällen haben wir es offenbar mit einem relativ seltenen und mehr gelegentlichen Exkurs aus der gewöhnlichen saprophytischen Wirkungssphäre dieser Bakterien zu thun. —

Nun aber gelangen wir zu den echt parasitischen Arten, und zwar zunächst zu den fakultativen Parasiten, für die sowohl parasitische Existenz im infizierten Organismus als auch saprophytisches Leben in der Außenwelt möglich ist (Typhus- und Cholerabazillen); endlich zu den obligaten Parasiten (Tuberkelbazillen, Influenzabazillen, Recurrensspirillen, Hundswut- und Syphiliserreger), Arten, die sich dem parasitischen Leben so innig angepasst haben, dass eine Rückkehr zur saprophytischen Existenz völlig ausgeschlossen ist und in der Außenwelt kein Wachstum mehr möglich ist und oft sogar rasche Vernichtung eintritt. — Wir gelangen also zu dem Schluss, dass die Existenz pathogener Arten phylogenetisch aufzufassen ist als das

Resultat einer allmählichen Anpassung an die ursprünglich durchaus fremden Verhältnisse des Organismus, ein Anpassungsvorgang, dessen verschiedene Etappen noch jetzt vorhanden sind in Gestalt der soeben skizzierten verschiedenen Arten krankheitserregenden Wirkens, und von denen aus der Rückgang zum saprophytischen Zustand und die Fähigkeit zum Leben in der Außenwelt immer schwieriger wird. — Um jedem Missverständnis vorzubeugen, betonen wir ausdrücklich, dass dieser Entwicklungsgang und diese Anpassung durchaus nur in phylogenetischem, keineswegs in ontogenetischem Sinne verstanden werden dürfen; in letzterem Sinne behält jede Art völlig konstant ihren (saprophytischen oder pathogenen) Charakter bei und ist beispielsweise eine autochthone Entstehung von Epidemieen als vollständig ausgeschlossen zu erachten. (Vgl. Abschn. Konstanz und Spezifität der Art!) —

Dem Plan dieses Handbuchs entsprechend, gelangen in diesem allgemeinen morphologisch-biologischen Teile nur solche Verhältnisse zur Besprechung, die sich auf krankheitserregende Bakterien (im weitesten Sinne) beziehen; in erster Linie also natürlich alle an pathogenen Bakterien beobachteten Thatsachen, — ferner von den mit Saprophyten angestellten Forschungen, nur diejenigen, die in differential-diagnostischer Beziehung zu pathogenen Arten wichtig sind, oder solche Thatsachen, die, wenn auch bisher nur an Saprophyten festgestellt, doch nach Analogie auch auf die pathogenen Arten bezogen werden müssen und zum Verständnis des Lebens und Wirkens der letzteren unbedingt erforderlich sind. — Gegenstände rein biologischen Interesses, ohne jede Beziehung zur Lehre von den pathogenen Arten, (wie z. B. Gärungschemie, Nitrifikation und Denitrifikation etc.) müssen hier völlig außer Betracht bleiben, und muss für solche Fragen auf Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl. Leipzig 1896 verwiesen werden, wo der Versuch gemacht worden ist, eine vollständige Physiologie der Bakterienzelle zu liefern, (ein Gebiet, welches, beiläufig bemerkt, auch für die Physiologie höherer Lebewesen reiche Anregung bietet). —

Die Darlegung des Verhältnisses der pathogenen Bakterien zu den saprophytischen Arten hat bereits erkennen lassen, dass 2 Hauptbeziehungen im Leben der pathogenen Arten die ausschlaggebende Rolle spielen: das Verhältnis zum infizierten Organismus einerseits und zur Außenwelt andererseits. Beide Beziehungen können jedoch nur dann fruchtbar studiert werden, wenn vorerst die Eigenschaften der pathogenen Arten an und für sich, frei von jenen beiden Beziehungen zum infizierten Organismus und zur Außenwelt, bekannt sind. Daher wird, nach Absolvierung des morphologischen Kapitels, die Darstellung der allgemeinen biologischen Verhältnisse drei große Kreise umfassen:

I. Reine oder experimentelle Biologie (Leben in der künstlichen Kultur).

II. Biologische Verhältnisse der pathogenen Mikroorganismen zum infizierten Organismus (Pathogenität und Infektionswege).

III. Biologisches Verhalten der pathogenen Mikroorganismen in der Außenwelt.

B. Allgemeine Morphologie der pathogenen Bakterien.

1. Formen und morphologisches System.

I. **Größenverhältnisse.** Zu den größten Species unter den pathogenen Bakterien gehört der Bac. oedemat. malign., der bis 9 Mikromillimeter ($\mu = 0{,}001$ mm) lang und etwas weniger als 1 μ dick ist; der Milzbrandbacillus ist zwar noch dicker, doch sind die Einzelindividuen viel kürzer (2 μ). Zu den kleinsten genau bekannten Bakterien gehört der Influenzabacillus mit ca. 0,5 μ Länge und 0,2 μ Dicke, sowie der »Mikrococcus der progressiven Abszessbildung bei Kaninchen« (Koch), der nur etwa 0,15 μ im Durchmesser hält. Dann giebt es aber noch pathogene Mikroorganismen, die mit Hilfe ihrer pathogenen Wirkung experimentell genau bekannt sind und sogar der künstlichen Züchtung sich als zugänglich erweisen, — die aber so klein sind, dass ihre morphologische Bestimmung im Stich lässt; hierher gehören die von Nocard & Roux[1] gezüchteten Erreger der infektiösen Peripneumonie des Rindes, die mit den stärksten Vergrößerungen (2—3000) noch eben sichtbar gemacht werden können, sowie die noch kleineren Erreger der Maul- und Klauenseuche, welche auch bei diesen Vergrößerungen absolut unsichtbar bleiben und sogar die (für alle sonstigen Mikroben undurchgängigen) überaus feinen Poren der Chamberland- und Berckefeldfilter passieren; vgl. speziellen Teil. —

II. **Normale Grundformen und Wachstumsformen.** Zu der Zeit, als die bakteriologische Forschung noch in ihren Anfängen war und die noch wenig ausgebildeten Methoden Missdeutungen, und speziell zufällige Verunreinigungen einer Kultur mit anderen Mikroben, nicht mit der gleichen Sicherheit verhüten konnten wie heutzutage, vertraten eine Reihe von Forschern, insbesondere Nägeli[2] und Zopf[3] die Ansicht, dass die Bakterien, wie in allen anderen Beziehungen, so auch in ihrer Form außerordentlich variabel seien, und dass das gleiche Bakterium bald in Form von Kugeln, bald als Stäbchen- oder Schraubenform auftreten kann. Demgegenüber betonte schon F. Cohn[4] die Konstanz der Form, sowohl des Einzelindividuums als der Bakterienverbände, und gründete hierauf sein morphologisches System der Bakterien, das auch heute noch giltig ist. Die Forschungen R. Kochs und seiner Schüler haben F. Cohns Ansicht vollauf bestätigt.

Es giebt hiernach drei Grundformen der Bakterien: Kugel, Stäbchen und Schraube (bezw. Schraubenteilstück). Diese drei Grundformen entsprechen drei morphologisch wohl charakterisierten Gattungen: Coccus, Bacillus, Spirillum. Nach Kruses Vorgang empfiehlt es sich, die letzteren Ausdrücke in generischen Sinne zu gebrauchen, während die ersteren geometrischen Ausdrücke nur einen morphologischen Sinn haben.

Abgesehen von den unter abnormen Verhältnissen auftetenden Involutionsformen, sowie von der Sporenbildung (beides später zu besprechen), herrscht nun innerhalb jeder einzelnen Art, welcher der drei obigen Gattungen sie auch angehören möge, Konstanz der typischen Grundform; d. h. bei der Gattung »Coccus« entstehen aus Kugelformen immer wieder Kugeln — bei »Bacillus« aus Stäbchen immer wieder Stäbchen u. s. w.; die, übrigens recht geringfügigen, Ausnahmen

von dieser Regel sind nur scheinbar und berühren jedenfalls nie den Typus der Art, der stets unverkennbar bleibt. Hierher gehören die Teilungs- und Wachstumsformen; so nehmen viele Kokken (besonders die Pneumoniekokken) vor der Teilung eine längliche Form an um dann in der Mitte, in der Richtung des kürzeren Durchmessers wieder in zwei Kugeln zu zerfallen; — so zeigen manche Bakterienarten (Bac. proteus) unter ungünstigen Ernährungsbedingungen allmählichen Uebergang aus deutlichen cylindrischen Formen durch kürzere Stäbchen bis zu reinen Kugelformen; in diesen Fällen hat das Wachstum (infolge Erschöpfung des Nährboden u. s. w.) eine Verlangsamung erfahren, während die Teilungsenergie ungeschwächt fortbestand; Uebertragung dieser Kugelformen auf neues Nährsubstrat lässt daher wieder typische Stäbchen hervorgehen. Diese Wachstums- und Teilungsvorgänge dokumentieren sich stets ohne weiteres als vorübergehende Zustände, nach denen stets Rückkehr zum ursprünglichen Typ stattfindet.

Wirkliche, gut beglaubigte Ausnahmen von diesem morphologischen Grundgesetz sind sehr selten (vgl. unten »pleomorphe Bakterien«) und kommen unter den wohl charakterisierten Arten der bekannten Infektionserreger überhaupt nicht vor; diese letztern lassen sich stets ohne Schwierigkeit in eine der drei genannten morphologischen Gattungen einreihen. Als Repräsentanten einer wahren Uebergangsgattung zwischen Kokken und Bazillen könnte man vielleicht die eiförmigen Bakterien (Bac. prodigiosus, Pestbacillus, Bakterien der hämorrhagischen Septikämie) bezeichnen, von denen z. B. der Bac. prodigiosus zwar unstreitig einzelne Bazillenformen in jeder Kultur bildet und solche ganz allgemein bei saurer Reaktion des Mediums zeigt, aber unter günstigsten Ernährungsbedingungen fast ausschließlich kurze eiförmige Elemente bildet, die den Kokken viel näher stehen als den Bazillen.

Unter den Kokken unterscheiden sich die verschiedenen Arten zunächst durch Größenverhältnisse; die Eiterkokken haben kaum 1 μ im Durchmesser, während die größten saprophytischen Kokken fast bis zur Größe kleiner Hefezellen heranreichen. Ferner bestehen charakteristische Unterschiede in der Form; dieselbe ist entweder vollkommen kugelig (isodiametrisch) (Staphylococc. pyogen.) oder elliptisch (manche Streptokokken) oder lanzettförmig (Pneumoniecoccus); andererseits kann auch die Längsaxe elliptischer Kokken senkrecht auf der Wachstumsrichtung stehen, so bei manchen Streptokokken mit scheibenförmigen Gliedern und bei den semmel- oder nierenförmigen Gonokokken. Bei den sogleich zu besprechenden zusammengesetzten Formen des Tetragenus und der Sarcine erscheinen die dem gleichen Verband angehörigen Einzelindividuen an den Berührungsflächen abgeflacht und nehmen demnach die Gestalt von Kugelsektoren oder von an den Ecken abgerundeten Würfeln an.

Am wichtigsten für die Systematik sind die Gesetzmäßigkeiten in der Wachstums- und Teilungsrichtung und die daraus hervorgehenden regelmäßigen Gestalten der durch die Teilung geformten Bakterienverbände. Die Teilung erfolgt entweder immer nur in einer Richtung des Raumes, woraus kettenförmige Verbände entstehen (Streptokokken); oder in zwei auf einander senkrechten Dimensionen, mit Bildung tafelförmiger Verbände (Tetragenus, Gonococcus), oder in drei Richtungen des Raumes mit würfelförmigen Packeten (Sarcine); oder endlich in 2 · 3 Dimensionen, aber ohne regelmäßige Anordnung der Teilindividuen (Staphylokokken).

Bazillen. Betr. der Größenverhältnisse vgl. oben. Nach dem Verhältnis

der Dicke zur Länge unterscheidet man plumpe und schlanke Stäbchen. Die geometrische Grundform des Cylinders wird am genauesten durch den Milzbrandbacillus repräsentiert; seine Polflächen sind völlig eben, nicht, wie man früher glaubte, konkav (Kunstprodukt!). Dagegen sind bei vielen Bazillen die Polflächen nach außen abgerundet, konvex. Kommt hierzu noch, dass diese Abrundung der Enden sich auch auf die Seitenflächen fortsetzt und dass letztere nicht mehr völlig parallel bleiben, so resultiert hieraus eine eiförmige Gestalt; besonders exquisit oft am Pestbacillus zu beobachten, wo dann unter gewissen Umständen (Bouillonkultur) die Aehnlichkeit mit elliptischen Streptokokken eine vollständige wird. Unregelmäßige Abweichungen vom Parallelismus der Seitenkonturen finden sich besonders bei Diphtheriebazillen, wodurch charakteristische Keulen-, Hantelnformen u. dgl. entstehen. — Die Axe der Bazillen ist beim Milzbrandbacillus, der offenbar ein relativ starres Gebilde darstellt, ganz gerade, bei anderen, besonders bei flexilen beweglichen Bazillen (Bac. oedemat. maligni = Vibrion septique) oft etwas gekrümmt.

Wachstum und Teilung erfolgt nur in einer durch die Längsaxe bestimmten Richtung, auf welcher die Teilungsebenen senkrecht stehen. Längsspaltung eines Bacillus findet niemals statt; über echte Astbildungen vgl. unten. Die neugebildeten Stäbchen bleiben nach der Teilung entweder in kettenförmigen Verbänden zusammen, wobei oft die Abgrenzung der Einzelzellen unter einander undeutlich oder gar nicht erkennbar sind (Scheinfäden). Ein besonders charakteristisches Beispiel hierfür bietet der Milzbrandbacillus (vgl. speziellen Teil), von dem erst neuerdings erwiesen wurde, dass die im Blut infizierter Tiere gefundenen Stäbchen (bis 8 μ lang) in der That keine individuelle Einheit darstellen, sondern aus einzelnen kurzen Zellen, die von einer gemeinsamen Hülle umlagert sind, bestehen. Oder die Stäbchen lösen sich bald an ihren Enden und liegen frei, wobei aber doch ihre gegenseitige Lagerung oft etwas für die betr. Art sehr Charakteristisches bietet; parallel dicht an einander gelagert, mit den Längsseiten fast wie verklebt aussehend, oder in pallisadenförmiger Anordnung (Diphtherie) u. s. w.

Spirillen zeigen gewaltige Größenunterschiede, angefangen von den großen Jauche- und Wasserspirillen (Zettnow[5]) bis zu den selbst bei 1000facher Vergrößerung noch haarfein erscheinenden Spirillen im Kot (Bonhoff[6] u. a.). Je nachdem die Schraubenbakterien eine vollständige Schraube mit mehreren wohlausgebildeten Windungen oder nur einen Abschnitt einer Schraubenwindung darstellen, spricht man von Spirochäten oder Spirillen im engeren Sinne einerseits und Vibrionen andererseits. Unter den pathogenen Bakterien ist das Recurrensspirillum ein Repräsentant der ersten, der Choleravibrio ein Vertreter der zweiten Gruppe. Auch diese letzteren sind nicht etwa (wie die landläufige Bezeichnung »Kommabacillus« anzudeuten schien) nur in einer Ebene gekrümmt, sondern echte Schraubenabschnitte. — Wachstum und Teilung sind wie bei den Bazillen durch den einaxigen Bau in einer Richtung bestimmt; Verbände sind wegen der starken Beweglichkeit der Spirillen seltener zu beobachten, existieren aber sowohl in Form langer Scheinfäden, als insbesondere beim Choleravibrio in Form zweier S-förmig zusammengelagerter Teilstücke. —

Zu den pleomorphen Bakterien sind zu rechnen die von Bonhoff[6] rein gezüchteten feinsten Spirillen, die besonders oft in Cholerastühlen, aber auch in gewöhnlichem Darminhalt vorkommen, und auf Agarplatten in Form koli-artiger dicker Kurzstäbchen auftreten; ferner das von Hashimoto[7] beschriebene Bakterium Fränkelii (aus Milch gezüchtet), welches teils in Form eigenbeweglicher kleiner Stäbchen, teils in Gestalt unbeweglicher dicker Kokken und Sarcinen auftritt.

Litteratur.

[1] Nocard & Roux, Ann. Pasteur, 1898, no. 4. — [2] Nägeli, Die nied. Pilze in ihren Bez. z. d. Infektionskrankh. München 1877. Untersuchungen üb. niedere Pilze. München und Leipzig 1882. — [3] Zopf, Zur Morphologie der Spaltpflanzen. Leipzig 1882. — [4] F. Cohn, Beiträge zur Biologie der Pflanzen, I, 2, 1875; II, 2, 1877. — [5] Zettnow, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, 1897. — [6] Bonhoff, Archiv f. Hyg., Bd. 26. — [7] Hashimoto, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, 1899.

III. **Besondere Wuchsformen.** Neben dem allgemeinen, für sämtliche Bakterienarten typischen Wachstum durch Spaltung (Querteilung) kommen noch gewisse relativ seltenere Wuchsformen vor, nämlich die echten Verzweigungen und Bildung von Keulenformen, die erst in den letzten Jahren eingehend studiert und nunmehr schon bei einer ganzen Reihe von Arten nachgewiesen sind. Diese besonderen Wuchsformen haben deshalb ein bedeutendes Interesse, weil sie eine gewisse Verwandtschaft der betr. Bakterien zu höheren Pilzen beweisen.

Ganz regelmäßig treten diese beiden besonderen Wuchsformen bei den Streptotricheen auf (vgl. im speziellen Teil Actinomyces). Unter den Bakterien sind dieselben zuerst am Tuberkelbacillus beobachtet und hier auch am genauesten studiert. In Reinkulturen desselben und im tuberkulösen Sputum sind sie von Fischel[1], E. Klein[2], Coppen Jones[3], Hugo Bruns[4], Dixon[5], Semmer[6], Craig[7] konstatiert. Im Gewebe hatten zwar schon A. Petrone[8] und Metschnikoff[9] ähnliche Befunde gesehen; aber erst Babes & Levaditi[10], sowie fast gleichzeitig Friedrich[11] gelang es, diese Formen mit großer Regelmäßigkeit experimentell zu erzeugen, teils durch subdurale, teils durch intraarterielle Injektion (Näheres im speziellen Teil »Tuberkelbacillus«). Lubarsch[12] und Schulze[13] fanden, gelegentlich der Erforschung der Bedingungen zum Zustandekommen dieser Formen, dass dieselben besonders dann sich zeigen, wenn zahlreiche Bazillen auf beschränktem Raum wuchern, und zwar besonders auf dem Höhepunkt der Vegetation; sie fassen daher diese Formen als abortive Wuchsformen auf. Diese Lösung vereinigt in glücklicher Weise zwei bisher einander entgegengesetzte Ansichten; während nämlich diese Formen nach den Angaben früherer Forscher lediglich als Degenerationsformen aufgefasst wurden, sah sich Friedrich durch seine Beobachtungen vielmehr zu dem Schlusse genötigt, dieselben als Ausdruck einer ganz besonderen Wachstumsenergie auf dem Höhepunkt der Entwickelung zu betrachten. Dass es sich nicht um eine reine Degeneration, sondern um wirkliche Wuchsformen handelt, geht schon daraus hervor, dass diese Formen unter besonders ungünstigen Bedingungen (wo überhaupt kein Wachstum mehr möglich ist und am ehesten Degeneration zu erwarten wäre) überhaupt nicht auftreten, so bei Uebertragung von Bazillen der menschlichen Tuberkulose in den Froschkörper; auch treten bei Injektion vorher abgetöteter Tuberkelbazillen in die Kaninchenniere keinerlei solcher abnormen Formen auf, womit bewiesen ist, dass die Kolbenbildungen nicht lediglich auf passivem Wege, etwa durch Quellung der Membran des Bacillus, entstehen. Die sog. Strahlenpilzformen der Tuberkelbazillen entstehen vielmehr in ihrer ganzen Ueppigkeit nur dann, wenn relativ günstige Ernährungsbedingungen geboten werden; daher treten sie im Kaninchenkörper am schönsten beim Bacillus der Säugetiertuberkulose, weniger gut schon beim Bacillus der Vogeltuberkulose auf, ganz kümmerlich bei den durch den Aufenthalt im Körper des Kaltblüters (Frosch, Blindschleiche) dauernd modifizierten Tuberkelbazillen, entsprechend der größeren oder geringeren Anpassung dieser verschiedenen Tuberkelbazillen-Rassen an den Säugetierkörper. Umgekehrt zeigen gerade diese letzteren Rassen, die »modifizierten Tuberkelbazillen« in der

künstlichen Kultur viel reichlichere Strahlenpilzformen als der echte ursprüngliche Tuberkelbacillus, weil sie eben viel besser als der letztere an die saprophytische Existenz angepasst sind (LUBARSCH[12]). — Beim Bacillus der Vogeltuberkulose waren übrigens schon früher verzweigte und kolbige Formen von HUGO BRUNS[4] und MAFFUCCI[14] nachgewiesen worden. — In Kulturen des dem Tuberkelbacillus so nahe stehenden Leprabacillus sind sie von BABES[15], LEVY[16], CZAPLEWSKI[17] und KEDROWSKI[18] beschrieben. —

Vom Diphtheriebacillus waren ähnliche Befunde schon seit längerer Zeit durch A. NEISSER[19] und BABES[20] bekannt, jedoch nur als seltener Befund, den man im Sinne von Involutionsformen deuten zu müssen glaubte. Später konnte C. FRÄNKEL[21] diese Formen bei sehr vielen Diphtheriekulturen nachweisen, mit besonderer Regelmäßigkeit bei Züchtung auf Eiweiß (ein Befund, den KRUSE[22] allerdings nicht bestätigen konnte). SCHÜTZ[23] beobachtete diese außergewöhnlichen Formen sehr schön auf Glycerin-Agar-Kulturen, MEYERHOF[24] besonders auf alkalinisierten Kartoffeln; HILL[25] konnte sie sehr oft in Kulturen auf Löfflerschen Blutserum nachweisen, während nach anderen Autoren gerade auf diesem optimalen Nährboden die Tendenz zur Bildung solcher Formen besonders gering sein sollte. Aus diesen verschiedenen Beobachtungen geht schon hervor, dass die Neigung zum Auftreten verzweigter und kolbiger Formen bei verschiedenen Stämmen von Diphtheriebazillen und unter verschiedenen Ernährungsbedingungen eine sehr verschiedene ist. Im Tierkörper treten diese Formen nicht auf, doch konnten sie in diphtherischen Pseudomembranen von BERNHEIM & FOLGER[26] nachgewiesen werden. Offenbar stellen diese Formen auch beim Diphtheriebacillus keine Degenerationserscheinung, sondern besondere Wuchsformen dar; denn einerseits sind dieselben von BERESTNEW[27] und HILL[25] an sehr virulenten, in allen übrigen Merkmalen durchaus normalen Kulturen, und zwar sogleich nach Ueberimpfung aus dem infizierten Organismus auf künstliches Nährsubstrat, konstatiert worden; zweitens beschreiben SPIRIG[28] und ganz neuerdings CACHE[29] (unter USCHINSKYS Leitung) Diphtheriekulturen, die eine vollständige Mycelentwickelung aufwiesen und in denen die Vermehrung durch echte Verzweigungen geradezu zur Norm geworden war; CACHE konnte durch Rückübertragung aus der mineralischen Nährlösung in Bouillon den ursprünglichen Typus des gewöhnlichen Diphtheriebacillus wieder herstellen. Mehrfach (SPIRIG, HILL, CACHE) sind Einlagerungen von rundlichen oder ovalen Körperchen in den Fäden beschrieben, die wahrscheinlich zu den seitlichen Verzweigungen und zur Bildung neuer Bazillen in Beziehung stehen. Kolbige Bildungen bis 23 μ Länge (Riesenwuchs!) wurde bei einer Diphtheriekultur von MEYERHOF[24] konstatiert.

Beim Rotzbacillus wurden in Kulturen verzweigte und kolbige Formen von MARX[30], GALLI-VALERIO[31], LEVY[32] und CONRADI[33] nachgewiesen, von letzterem Autor mit solcher Regelmäßigkeit und in so üppiger Wachstumsenergie (schon am 2. Tage der Kultur), dass der Gedanke an Involutionsformen durchaus abgewiesen werden muss; CONRADI beobachtete auch im hängenden Tropfen direkt den Ursprung dieser verzweigten Formen aus echten Knospungen. Neuerdings gelang es G. MAYER[34], diese Formen auch im tierischen Gewebe zu beobachten; bei perakuten Rotzerkrankungen zeigte der Rotzbacillus alle morphologischen Charakteristika einer echten Streptothrix.

Außerdem sind verzweigte Formen beobachtet beim Pestbacillus durch KOLLE[34a], durch GALLI-VALERIO und SKSCHIVAN[35], beim Pyocyaneus durch HEIM[36], beim Influenzabacillus durch GRASSBERGER[37], beim Bact. coli und typhusähnlichen Bazillen durch MOELLER[38] und WINKLER[39], beim Typhusbacillus durch ALMQUIST[39a], beim Bac. tetani durch VINCENZI[40], bei Strepto- und Pneumokokken durch BABES[20] und STOLZ[41], bei großen Spirillen durch

Kutscher[42] und Zettnow[43], bei Spirillum rubrum durch Reichenbach[44] (wobei zuweilen ganz sonderbare multipolaren Ganglienzellen ähnliche Gebilde auftraten). —

Nach dem gegenwärtig vorliegenden sehr bedeutenden Material kann man diese sonderbaren verzweigten und kolbigen Formen nicht einfach mit der Bezeichnung als abnorme regressive Bildungen abthun, wie dies wohl noch vor einigen Jahren der Fall war, wo die seltener beobachteten Fälle mehr Kuriositäten darstellten. — Wir haben es vielmehr offenbar mit einer noch normalen, wenn auch relativ seltenen, außergewöhnlichen Wachstumsform zu thun, die offenbar nur unter gewissen, noch nicht allgemein gekannten Bedingungen hervortritt, während unter optimalen Bedingungen und zumal im Tierkörper, der zu ungleich schnellerer Vermehrung führende gewöhnliche Modus der Teilung durch Querspaltung fast ausschließlich eingeschlagen wird. A. Meyer[45] glaubt die Zweigbildung bei Bakterien als einen Atavismus ansehen zu müssen und findet, dass sie besonders in der Jugendform der Species leicht vorkommt. Ob es aber berechtigt und nicht mindestens verfrüht ist, auf diese Merkmale hin, gewisse bisher als Bazillen bezeichnete pathogene Mikroben (so insbesondere den Tuberkel-, Diphtherie- und Rotzbacillus) ganz aus der Klasse der Bakterien zu streichen und ihre Einreihung unter die Hyphomyceten zu verlangen (wie dies z. B. von Lehmann & Neumann[46], Conradi[33] u. a. geschieht), muss doch fraglich erscheinen. Solchen Bestrebungen gegenüber muss immer wieder hervorgehoben werden, dass auch bei den genannten Klassen die verzweigte und kolbige Wuchsform entschieden nicht die Regel, sondern die Ausnahme bildet, wie bei anderen Bakterien auch, — wenn auch diese außergewöhnlichen Formen bei gewissen Arten häufiger zur Beobachtung gelangen als bei anderen. —

Anhangsweise mögen hier noch zwei Vorgänge besprochen werden, die mit den echten Verzweigungen eine gewisse Aehnlichkeit haben und nicht mit ihnen verwechselt werden dürfen. Da ist zunächst die Auskeimung von, noch in der Mutterzelle liegenden, Sporen, wie sie zwar bei pathogenen Bakterien bisher nie beobachtet wurde, aber sehr wohl beim saprophytischen Spirillum endoparagogicum (Sorokin[47]) vorkommt. In dieser Weise suchte A. Neisser[19] ursprünglich die Verzweigungen beim Diphtheriebacillus zu erklären, indem er die Keulenformen als sporentragende Gonidien auffasste — eine Annahme, die angesichts des Mangels jeder Widerstandskraft, die sonst Sporengebilde charakterisiert, fallen gelassen werden muss. Ferner ist hier der Pseudoramifikation zu gedenken, einer Erscheinung, die z. B. bei gewissen Proteusarten beobachtet wird und dadurch zustande kommt, dass bei fadenbildenden Bazillen an einer Stelle eine Trennung des Scheinfadens eintritt, worauf die nunmehr frei gewordenen Enden sich an einander vorbeischieben und jedes Teilstück für sich neu auswächst; die so entstehenden Bilder können sehr den echten Verzweigungen ähneln und leicht zu Täuschungen Veranlassung geben.

Litteratur.

[1] Fischel, Fortschr. d. Medicin, 1892, 22. Morpholog. u. Biologie d. Tb. Wien 1893. — [2] C. Klein, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, 25, 1890; Bd. 12, 25, 1892. — [3] Coppen Jones, ebd., Bd. 17, 11, 1895. — [4] H. Bruns, ebd., I. Abt., Bd. 17, 83, 1895. — [5] Dixon, ref.: ebd., Bd. 15, 13, 1894. — [6] Semmer, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 21, Nr. 3/4. — [7] Craig, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, S. 463. — [8] A. Petrone, zitiert nach [13]. — [9] Metschnikoff, Virchows Archiv, Bd. 113, 63. — [10] Babes & Levaditi, Arch. de méd. expérim. et d'anat. path., 1897, Nr. 6. — [11] Friedrich, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 41. — [12] Lubarsch, Zeitschr.

Echte Verzweigungen. — Geifseln. — Involutionsformen. Plasmolyse und Plasmoptyse.



1. Echte Verzweigungen des Rotzbacillus. — 2. dito mit Kolben. — 3. Echte Verzweigungen des Diphtheriebacillus (*Kurth*). — 4 und 5. Echte Verzweigungen von Spirillen (*Reichenbach*); bei No. 4 an der Verzweigungsstelle ganglienzellähnliche Bildung. — 6. ***Monotriche:*** Choleravibrio (*Hinterberger*). — 7. ***Amphitriche*** (Bac. flagellotort.). — 8—10. ***Peritriche***: 8. Micrococc. agilis. 9. Typhusbacillus. 10. Proteus vulgaris. — 11. ***Lophotriche*** (grosses Spirillum). [7—11 nach *Zettnow*.] — 12. ***Involutionsformen*** des Pestbacillus auf Salzagar (*Matzuschita*); 13. Involutionsformen des Diphtheriebacillus in alter Cultur (*Madsen*). — 14 b—f. Involutionsformen des Milzbrandbac. im faulendem Blut; a. normaler Bac. mit Kapsel (*Berndt*). — 15. Plasmolyse und Plasmoptyse beim Choleravibrio. — 16. Plasmoptyse beim Choleravibrio. — 17. beim Milzbrandbacillus. — 18. beim Staphylococc. pyogen. aur. (15—18 nach *A. Fischer*.)

f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, 186, 1899. — [13] SCHULZE, ebd., Bd. 31, 153, 1899. — [14] MAFFUCCI, ebd., Bd. 11. — [15] BABES, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 44, 1899. — [16] LEVY, Archiv f. Hyg., Bd. 30, 168, 1897. — [17] CZAPLEWSKI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 100, 1898. — [18] KEDROWSKI, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 37, 52, 1901. — [19] A. NEISSER, ebd., Bd. 4, 2. — [20] BABES, ebd., Bd. 5, 1; Bd. 20, 3, 1895. — [21] C. FRÄNKEL, Hyg. Rundschau, 1895, Nr. 8. — [22] KRUSE in Flügges »Mikroorganismen«. Bd. II, S. 460, 1896. — [23] SCHÜTZ, Berliner klin. Wochenschr., 1898. — [24] MEYERHOF, Archiv f. Hyg., Bd. 33, S. 1, 1898. — [25] HILL, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, S. 216. — [26] BERNHEIM & FOLGER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, S. 1, 1896. — [27] BERESTNEW, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, S. 260. — [28] SPIRIG, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, S. 540, 1899. — [29] CACHE, ebd., Bd. 29, 975, 1901. — [30] MARX, Centralblatt für Bakteriologie, I. Abt., Bd. 25, 274, 1899. — [31] GALLI-VALERIO, ebd., Bd. 26, 177, 1899. — [32] LEVY, ebd., Bd. 26, S. 1, 1899. — [33] CONRADI, Zeitschrift für Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 33, 161, 1900. — [34] G. MAYER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 679, 1900. — [34a] KOLLE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, S. 319, 1901. — [35] GALLI-VALERIO & SKSCHIVAN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 842, 1900. — [36] L. HEIM, Lehrbuch d. Bakteriologie, Stuttgart 1898, S. 345. — [37] GRASSBERGER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 361, 1898. — [38] MOELLER, ebd., Bd. 25, 269, 1899. — [39] WINKLER, ebd., II. Abt., Bd. 5, S. 569 u. 617, 1899. — [39a] ALMQUIST, Zeitschr. f. Hyg., XV, 283. — [40] VINCENZI, Riform. medica, 1893, Nr. 35. — [41] STOLZ, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, S. 337, 1898. — [42] KUTSCHER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, S. 49, 1895. — [43] ZETTNOW, ebd., Bd. 24, 86, 1897. — [44] REICHENBACH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 553, 1901. — [45] A. MEYER, ebd., I. Abt., Bd. 30, S. 49, 1901. — [46] LEHMANN & NEUMANN, Atlas u. Grundriss d. Bakt., 1896. — [47] SOROKIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 16, 1887.

IV. Dauerformen. Bei allen Bakterien kann man beobachten, dass die Angehörigen der gleichen Art, ja selbst der gleichen Kultur oder Kolonie, gegenüber schädigenden äußeren Einflüssen eine sehr ungleiche Widerstandskraft bekunden. Während unter dem Einfluss des Alters, der Erschöpfung oder plötzlichen Veränderung des Nährbodens, unter schädlichen Einwirkungen physikalischer oder chemischer Faktoren, ein großer Teil der die Kolonie zusammensetzenden Bakterienindividuen abstirbt, erweist sich eine gewisse Anzahl derselben widerstandsfähig und vermag sich oft selbst ganz ungewohnten Verhältnissen völlig anzupassen und aufs neue zu wuchern oder doch unter sehr ungünstigen Bedingungen lange Zeit lebensfähig zu bleiben.

Es findet eine natürliche Auslese der widerstandsfähigsten Zellen statt; worauf die größere Resistenz der begünstigten Individuen beruht, ist oft nicht zu sagen; meist sind es die jüngsten Elemente, welche sich durch die größte Lebensenergie und Widerstandsfähigkeit auszeichnen. Ueber Besonderheiten im feineren Bau dieser Individuen vgl. unten bei den BABES-ERNSTschen Körperchen.

Nach KRUSES[1] Vorgang kann man diese widerstandsfähigeren Elemente als »Ausnahmezellen« bezeichnen. Aeußerlich gleichen diese »Ausnahmezellen« vollständig den übrigen Mitgliedern der Kultur; auch können sie, wie diese letzteren, besonders in alten Kulturen, Involutionsformen bilden (vgl. unten); so kann es sich denn ereignen, dass bei Abimpfung von einer Kultur, die mikroskopisch gar keine typischen morphologischen Elemente, sondern nur Involutionsformen (Körner, Kugeln etc.) enthält, doch aus diesen letzteren wieder normale typische Individuen hervorgehen. Diese Verhältnisse haben früher zu der Annahme besonderer »Arthrosporen« geführt, wobei man sich letztere, im Gegensatz zu der sogleich zu besprechenden endogenen Sporenbildung aus einzelnen besonders bevorzugten Gliedern eines Bakterienverbandes hervorgegangen dachte. Diese Bezeichnung hat aber gar keine Berechtigung, weil einerseits eine morphologische Charakteristik dieser »Ausnahmezellen« völlig fehlt und andererseits ihre Widerstandsfähigkeit in keiner Weise mit derjenigen der echten endogenen Sporen verglichen werden

kann. Am besten ist die Bezeichnung »Arthrosporen« ganz aus der bakteriologischen Nomenklatur zu streichen; was man besonders bei Cholera- und Diphtherie-Kulturen als »Arthrosporen« gedeutet hat, sind nichts anderes als Involutionsformen, begabt mit einer gewissen, relativ höheren individuellen Widerstandsfähigkeit. —

Gegenüber diesen »Ausnahmezellen«, deren erhöhte Resistenz lediglich auf biologischem Wege, durch natürliche Selektion zustande kommt, giebt es nun aber bei gewissen Bakterienarten echte, morphologisch wohl charakterisierte und von der gewöhnlichen Wuchsform des Bakteriums scharf unterschiedene Dauerformen, die endogenen Sporen. Die Sporenbildung ist nicht sehr verbreitet, und unter den pathogenen Mikroben kommt sie nur dem Milzbrandbacillus, sowie den pathogenen Anaërobiern (Bac. tetani, Bac. oedomat. malign., Rauschbrandbac.), daneben gewissen toxisch wirksamen Bakterien (den peptonisierenden Milchbazillen Flügges) zu. Unter den Saprophyten ist die Sporenbildung am meisten verbreitet bei den Bazillen, während sie bei Kokken und Spirillen nur äußerst selten vorkommt; Näheres darüber und Historisches s. bei Kruse[1].

Die Spore ist morphologisch charakterisiert als ein kugeliges oder elliptisches Gebilde von sehr konzentrierter Leibessubstanz (wie sich aus dem starken Lichtbrechungsvermögen und der chemischen Beschaffenheit ergiebt), von sehr bedeutender Widerstandsfähigkeit gegen Färbung und äußere schädigende Einwirkungen jeglicher Art und von ausnahmslos endogener Entstehung. Die Spore liegt daher zuerst stets innerhalb der Mutterzelle und wird erst später frei. Bei den einzelnen Arten ist das Verhältnis der Spore zur Mutterzelle, nach Dimension und Lage, konstant; entweder ist der Querdurchmesser der Spore kleiner oder ebenso groß wie derjenige der Mutterzelle (Milzbrandbacillus) — oder größer, wobei dann wieder entweder die Spore in der Mitte des Stäbchens liegt und das letztere spindelförmig auftreibt (Clostridium butyricum), oder an einem Ende des Stäbchens, wobei nagel- oder trommelschlägerartige Gebilde entstehen (Tetanusbacillus).

Ueber die morphologischen Details bei der endogenen Sporenbildung vgl. unten im Kapitel: »Feinerer Bau der Bakterien«. Nach Freiwerden der Spore zerfällt die Mutterzelle gewöhnlich. Die reife Spore besteht aus einem Innenkörper (»Sporenkern«, »Glanzkörper«) und der Sporenmembran. Nach der Nakanishischen[5] Färbungsmethode (vgl. unten) lässt sich im Innern der Spore (ganz wie in der vegetativen Zelle) ein Kern nachweisen, wenigstens stets in jungen und in keimenden Sporen; beim Heubacillus auch in ausgewachsenen ruhenden Sporen. — Das Sporenplasma ist homogen, vor der Auskeimung jedoch in (stärker färbbares) Ektoplasma und (blasseres) Endoplasma differenziert. Burchard[3] und Mühlschlegel[4] haben bei gewissen saprophytischen Bazillen eine doppelte Sporenmembran nachweisen können; Nakanishi[2] dasselbe auch für den Milzbrandbacillus, nicht aber für den Heu- und Tetanusbacillus; ein äußeres, derb-elastisches Ektosporium und ein inneres zartes Entosporium; das letztere wird bei der Auskeimung der Sporen wahrscheinlich zur Zellmembran des ausschlüpfenden Bacillus. An der äußeren Sporenmembran haften oft noch Ueberreste des Protoplasmas der Mutterzelle, sei es in Form regelmäßiger polarer Kappen (Milzbrandbacillus), sei es in Form unregelmäßiger Fetzen (Heubacillus). — Die Widerstandsfähigkeit der Spore gegenüber schädigenden äußeren Einwirkungen und gegenüber der Färbung, wird übrigens weit weniger von der

Membran, als hauptsächlich von der höchst konzentrierten Beschaffenheit des Innenkörpers bedingt; nach Mühlschlegel und Bunge[5] zeigen bereits die ersten Sporenanfänge, wo noch jede Spur von Membran fehlt, das gleiche färberische Verhalten wie die fertige Spore; desgleichen fanden Bunge und A. Meyer[6], dass die Membran oft sogar Farbstoff aufnimmt bezw. sich mit Methylenblau leicht umfärbt, während das Sporeninnere sowohl gegen Färbung als Ent- und Umfärbung sich widerstandsfähig erweist; auf der anderen Seite erwies Grethe[7], dass Sporen, die sich zur Keimung anschicken und bei denen der Innenkörper schon sichtlich modifiziert ist (seinen Glanz verloren hat), während die Sporenmembran nach wohl erhalten ist, ihre Widerstandsfähigkeit verloren haben und sich ganz wie vegetative Formen färben.

Die Art der Auskeimung der Sporen ist für jede Art in der Regel konstant und daher differential-diagnostisch verwertbar; betr. Degenerationserscheinungen in älteren Kulturen vgl. unten. Jedoch finden sich nach Grethe selbst bei nahe verwandten Arten bedeutende Unterschiede. Beim Milzbrandbacillus erfolgt nach Prazmowski[8] die Auskeimung polar; die Spore verliert zunächst ihr starkes Lichtbrechungsvermögen und ihren Glanz; dann streckt sie sich in die Länge, bis endlich die Membran an einem Pol reißt und der Keimling als kurzes Stäbchen, an dessen hinterem Ende die geborstene Hülle haftet, heraustritt; der Keimling wächst sodann in die Länge und beginnt in bekannter Weise sich durch Querteilung zu vermehren; bei Bruttemperatur verläuft die Keimung in einer oder wenigen Stunden. — Der Heubacillus zeigt äquatoriale Sporenauskeimung; die Austrittspforte des Keimlings ist schon vorher, in Gestalt einer kleinen hügelförmigen Erhebung der Sporenmembran wahrzunehmen (Nakanishi[2]). Daneben giebt es nach Burchard[3] auch alle Uebergänge zwischen polarer und äquatorialer Auskeimung, sowie auch polare Auskeimung mit äquatorialer Zerreißung der Sporenmembran; ein Beispiel solcher Uebergänge ist nach Nakanishi[2] auch der Tetanusbacillus.

In älteren Kulturen des Milzbrandbacillus fand Nakanishi[2] regelmäßig eine besondere Form von Sporen, die mehr rundlich gestaltet sind und äquatorial auskeimen; die geringe Widerstandsfähigkeit dieser Sporen sowohl der Färbung als anderen schädigenden Einwirkungen gegenüber, charakterisiert sie deutlich als degenerative Produkte. —

In der Regel wird von jedem Bacillus nur eine Spore gebildet; die Bildung zweier Sporen in einem Bacillus ist bei gewissen Saprophyten, und auch da nur ausnahmsweise, beobachtet (Litteratur bei Mühlschlegel, p. 99); beim Milzbrandbacillus gehört nach Nakanishi[2] das Vorhandensein zweier Sporen in einem Bacillus zu den größten Seltenheiten. Mehr als zwei Sporen in einem Stäbchen sind überhaupt noch nie beobachtet. Diese Thatsache, dass die endogene Sporenbildung bei den Bakterien nicht zur Vermehrung, sondern nur zur Erhaltung der Art dient, wird von Kruse (a. a. O. S. 59) als gewichtiges Argument gegen die landläufige Auffassung der endogenen Sporenbildung als Fruktifikationsvorgang ins Feld geführt; Kruse stellt die endogene Sporenbildung der Bakterien vielmehr in Parallele zu der Bildung von Dauercysten bei den Protozoen, wobei jedoch zu bemerken ist, dass bei letzterem Vorgang von der für die Sporulation der Bakterien so charakteristischen Konzentration der Leibessubstanz der Spore nichts zu merken ist.

Litteratur.

[1] KRUSE in Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl., Bd. I, S. 60, 1896. — [2] BURCHARD, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, S. 783. — [3] MÜHLSCHLEGEL, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, Nr. 3/4. (Litteratur!) 1900. — [4] NAKANISHI, Münchener med. Wochenschr. 1900, S. 680; C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, Nr. 5 u. 6. 1901. — [5] BUNGE, Fortschr. d. Med. 1895, Nr. 20/21. — [6] A. Meyer, »Flora«, Ergänzungsbd., Bd. 84, Nr. 3. — [7] GRETHE, Fortschr. d. Med., 1897. — [8] PRAZMOWSKI, Unters. üb. d. Entwicklungsgesch. etc. einiger Bakt., 1880, Leipzig.

V. Degenerations- und Involutionsformen. Während unter normalen Wachstums- und Ernährungsbedingungen die Konstanz der Form innerhalb jeder Art streng gewahrt bleibt (betr. Pleomorphismus vgl. oben), treten unter ungünstigen Bedingungen, besonders in alten Kulturen, unregelmäßige Bildungen auf, die sich sämtlich als Ausdruck einer verminderten Wachstumsenergie und verringerten Widerstandsfähigkeit dokumentieren; insofern unterscheiden sie sich scharf von den unter III beschriebenen »besonderen Wuchsformen« der echten Verzweigungen, die doch entschieden eine ganz neue Form der Lebensäußerung darstellen und daher keineswegs einen degenerativen Charakter tragen. Gewisse Degenerationsformen entstehen durch verminderte Teilungsenergie bei ungeschwächt fortbestehendem (oder doch minder geschädigtem) Wachstum. Hieraus resultieren z. B. bei Pneumokokken auf künstlichem Nährboden mehr oder weniger lange, unregelmäßig geformte, stäbchenartige Gebilde (KRUSE & PANSINI[1]), bei Bouillon lange, oft vielfach verschlungene und unregelmäßig gekrümmte Scheinfäden, so in älteren Kulturen des Milzbrandbacillus und Proteus, ferner beim Pyocyaneus in borsäurehaltigen Nährmedien (WASSERZUG[2]). Umgekehrt entstehen unregelmäßige, fast kokkenartige, Gebilde bei manchen Proteusarten, wenn bei erhaltener Teilungsenergie das Wachstum sistiert ist. Tiefer gehende Degenerationen treten ein, wenn die Bakterienzelle, sei es infolge abnehmender Turgorkraft im Alter, sei es infolge direkter schädlicher Einwirkungen von außen, außer stande ist, ihre normale Form zu behalten; dann treten Aufblähungen, Quellungen u. s. w. ein, wodurch die Bakterien zu geradezu unkenntlichen Formen verunstaltet werden können (vgl. später auch bei Plasmolyse und Plasmoptyse). Besondere Bedeutung, auch für die Differential-Diagnose, haben die unförmlichen blasigen, oft hefezellartigen Degenerationsformen des Pestbacillus auf Salzagar ($2^1/_2$—$3^1/_2$% NaCl) gewonnen; dieselben sind zuerst von HANKIN & LEUMANN[3] beschrieben; auf Grund umfangreicher Kontrolluntersuchungen erwies TEISI MATZUSCHITA[4], dass diese Degenerationsformen in gleichem Grade wie beim Pestbacillus, und schon nach 24—48 Stunden, bei keinem andern untersuchten Mikroben vorkamen; manche Bakterien vertrugen einen Kochsalzgehalt von 10%, ohne in ihrer Wuchsform verändert zu werden, während andere allerdings schon bei geringerer Konzentration Degenerationsformen zeigten. — Der äußerste Grad von Degeneration zeigt sich in alten Kulturen in völligem Zerfall der Bakterien in unregelmäßige Teilstücke und Körner (KRAJEWSKY[5], Rotzbacillus), ein Vorgang, für den KRUSE[6] die Bezeichnung »Fragmentation« vorschlägt; auch hielt er es durchaus nicht für ausgeschlossen, dass diese Körnchen bei Uebertragung auf neues Nährsubstrat sich wieder regenerieren. In dieser Weise sind auch wahrscheinlich die Befunde BLIESENERS[7] bei Cholerabazillen (Existenz ovaler glänzender Körperchen in alten Cholerakulturen in Wasser, aus

denen dann wieder normale Vibrionen hervorgehen) zu deuten. Vergleiche auch später unter »Plasmoptyse« über die Regeneration der durch stark gesteigerten osmotischen Innendruck aus dem Zellleib ausgeschleuderten Plasmakörner.

Von besonderem Interesse sind die Degenerations- und Zerfallsprodukte pathogener Bazillen im infizierten Organismus. Sehr sonderbare Formen (aufgequollene Klümpchen ohne regelmäßige Begrenzung, Ringformen etc.) nehmen die Pestbazillen im Bubonensaft, und ganz besonders im Rattenkörper an, so dass fast gar keine Aehnlichkeit mehr mit dem normalen Bacillus besteht und Schwierigkeiten für die Erkennung vereinzelter Formen entstehen können. Bei vielen Bakterien findet eine deutliche Differenzierung beim Zerfall im tierischen Organismus statt, wie z. B. Radziewski[8] für Cholerabazillen, Pyocyaneus, Typhusbacillus und Pneumokokken festgestellt hat; bei letzteren verschwinden die Kokken selbst schneller als die Kapseln, so dass als Uebergangsformen leere Kapseln und solche mit minimalen Kokkenresten im Innern massenhaft auftreten; einen ähnlichen Zerfall von innen nach außen konstatierte auch Berndt[9] für Milzbrandbazillen in faulendem Rinderblut. Nach Radziewski zeigen nur lebende Mikroben diesen differenzierten Zerfall, während solche, die vorher mittelst Chloroform abgetötet waren, im Tierkörper einer einfachen gleichmäßigen Aufquellung und Auflösung anheimfallen. — Ueber die Pfeiffersche Reaktion vgl. im speziellen Teil beim Cholerabacillus. —

Aus der morphologischen Betrachtung lässt sich kein sicherer Schluss auf die Lebensfähigkeit eines in Degeneration begriffenen Bakteriums ziehen: einerseits können völlig normal erscheinende Bakterien (z. B. nach Abtötung mit Chloroform) definitiv abgestorben sein, andererseits können Gebilde, die mit dem betreffenden Bakterium gar keine Aehnlichkeit haben (in Körnchen zerfallene Choleravibrionen bei Pfeiffers Reaktion — Degenerationsformen des Pestbacillus im infizierten Körper) noch völlig lebensfähig sein und sich bei Uebertragung auf frisches günstiges Nährsubstrat regenerieren.

Litteratur.

[1] Kruse & Pansini, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, 283. — [2] Wasserzug, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1888. — [3] Hankin & Leumann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, 438, 1897. — [4] Teïsi Matzuschita, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35, 495, 1900. — [5] Krajewsky, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 329. — [6] Kruse in Flügges »Mikroorganismen«, Bd. I, 55, 1896. — [7] Bliesener, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 32, 71, 1899. — [8] Radziewski, ebd., Bd. 34, 442, 1900; Bd. 37, 13, 1901. — [9] Berndt, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 648, 1900.

2. Feinerer Bau der Bakterienzelle.

I. Kerne und kernähnliche Gebilde. Die Frage, ob die Bakterien, wie die Zellen höherer Lebewesen, die bekannten beiden Hauptbestandteile der Zelle, Kern und Protoplasma, aufweisen, war eine heißumstrittene, kann aber gegenwärtig als mit Sicherheit in positivem Sinne entschieden betrachtet werden. Die Hauptschwierigkeit liegt darin, dass die Kerngebilde der Bakterien nicht ein nach Lage, Form und Färbbarkeit so regelmäßiges und konstantes Verhalten zeigen, wie wir es an den Kernen höherer Zellen zu sehen gewohnt sind; vielmehr ergaben sich bei den verschiedenen Arten und bei der gleichen Species unter verschiedenen Bedingungen (Alter etc.) sehr bedeutende Differenzen, so dass eine vergleichende Betrachtung unter einem gemeinsamen

Gesichtspunkt auf den ersten Blick fast unmöglich erscheint; über die Gründe dieser großen Verschiedenheiten vgl. unten. Die Schwierigkeit wird noch dadurch vermehrt, dass die einzelnen Autoren nach sehr verschiedene Methoden gearbeitet haben. Im ungefärbten Zustand und bei der gewöhnlichen Färbung der Präparate mit Anilinfarben zeigen die Bakterien keinerlei Differenzierung im Protoplasma und Kern; dies führte einerseits zu der von FISCHER[1] und MIGULA[2] vertretenen Auffassung der Kernlosigkeit der Bakterien, andererseits, mit Rücksicht auf die enorme Affinität des Bakterienleibes zu Kernfärbemitteln (basische Anilinfarben), zu der geradezu entgegengesetzten Auffassung (ZETTNOW[3]), wonach der ganze, bei der gewöhnlichen Färbung sichtbar werdende Bakterienleib als Zellkern zu interpretieren sei, während das Plasma für gewöhnlich unsichtbar bleibe und erst durch besondere Präparation (Färbung nach vorgängiger Beizung etc.) dargestellt werden könne.

Später hat ZETTNOW[4] selbst diese seine ursprüngliche Theorie in folgendem Sinne modifiziert: Der durch die gewöhnlichen Färbungsmethoden darstellbare Bakterienleib enthält Kernsubstanz (Chromatin) in Mischung mit Protoplasma (»Entoplasma«), während die nur durch besondere Präparationsmethode sichtbar werdende äußere Hülle aus einem modifizierten Protoplasma (»Ektoplasma«) besteht. Diese neue ZETTNOWsche Theorie stellt die befriedigendste Zusammenfassung und Deutung aller auf diesem Gebiete bekannten Thatsachen dar. Gestützt wird dieselbe zunächst durch ZETTNOWS Beobachtungen an großen Spirillen, die um so wertvoller sind, als die Färbung in vivo vorgenommen wurde, bei völlig intakt erhaltener Lebensfähigkeit, oft sogar bei Erhaltung lebhafter Eigenbewegung, — und demnach Artefakte absolut ausgeschlossen sind. Es ergab sich das Vorhandensein eines mächtigen Zentralkörpers, bestehend aus einer hellen, schwach färbbaren Gerüstsubstanz von (dem zuerst von BÜTSCHLI[5] für das Protoplasma beschriebenen) wabigem Bau, in deren Maschen kugelige den Farbstoff stark aufnehmende Massen (Chromatin, Kernsubstanz) liegen, oft in so großer Masse, dass dadurch die Gerüstsubstanz ganz verdeckt werden kann und der ganze Zentralkörper als Kern imponiert; umgeben ist der Zentralkörper von Ektoplasma, das sich besonders an den Polen stark anhäuft und von dem die Geißeln entspringen. Uebereinstimmende Ergebnisse für die pathogenen Bakterien fand ZETTNOW und bald darauf FEINBERG[6] mittelst der ROMANOWSKIschen Färbungsmethode (vgl. Methodik), mit der übrigens schon ZIEMANN[7] vereinzelte positive Resultate erhalten hatte. Bei einer großen Anzahl von Bakterien konnten diese Autoren in dem (bei den gewöhnlichen Färbmethoden sichtbar werdenden) Bakterienleib (Analogie zum »Zentralkörper« der großen Spirillen) zwei färberisch verschieden sich verhaltende Bestandteile nachweisen, einen rot gefärbten (»Chromatin«, Kernsubstanz) und einen blau gefärbten (Entoplasma); das Ektoplasma blieb bei der ROMANOWSKIschen, wie bei der gewöhnlichen Methode, farblos. Manche Bakterien (z. B. Vibrionen) schienen ganz aus Chromatin zu bestehen, was der ZETTNOWschen Theorie in ihrer ursprünglichen Fassung entspräche; doch ist in diesen Fällen wahrscheinlich nur das Entoplasma in sehr geringer Quantität vorhanden und äußerst innig mit dem Chromatin gemischt, wie aus der nachweislich schaumigen Struktur des Chromatins hervorzugehen scheint und wie es auch in Analogie stehen würde zu anderen Bakterien mit etwas reichlicherem Entoplasma, z. B. dem Milzbrandbacillus, bei welchem die Hauptmasse des Stäbchens aus rotem Chromatin besteht und nur mit feinen

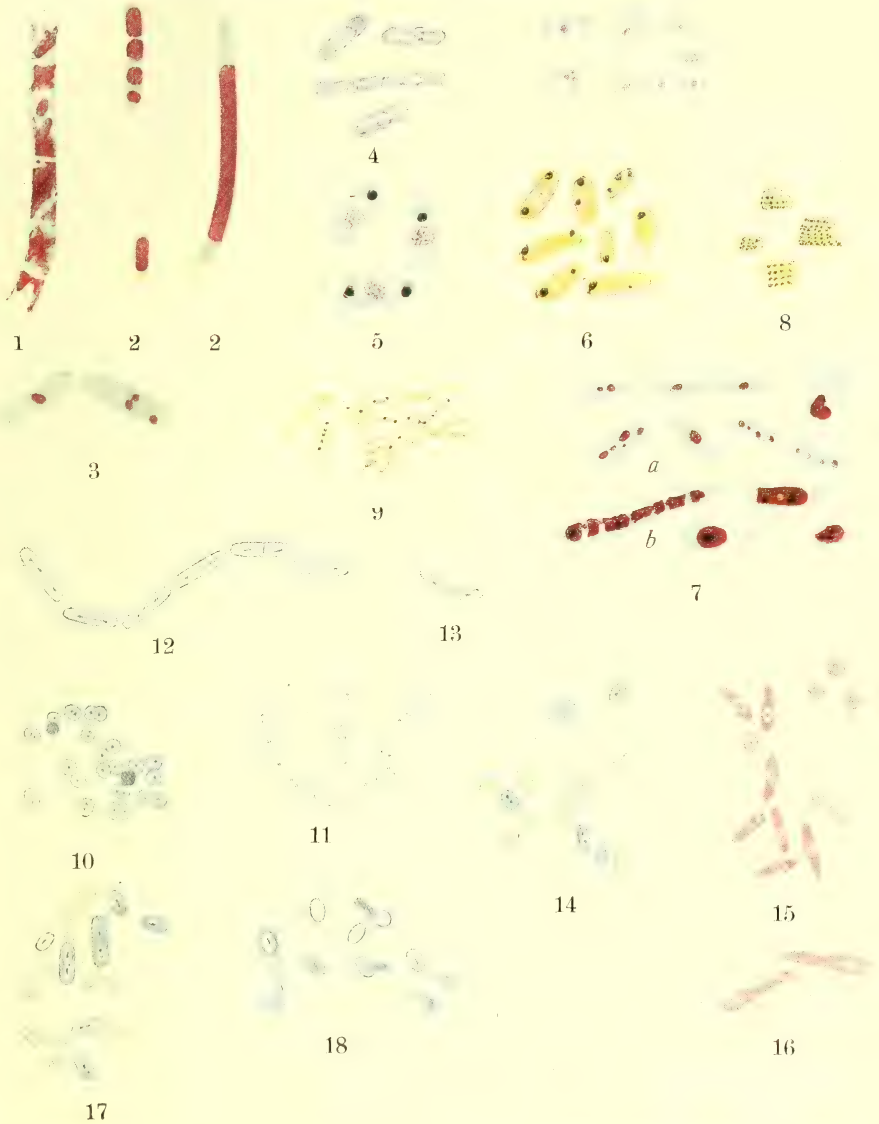
Rissen und Sprüngen von blauer Farbe durchsetzt ist. Bei den meisten Bakterien überwiegt das Chromatin bedeutend; nur bei einigen Arten (Wurzelbazillus, Megaterium) trat das Chromatin dem blaugefärbten Plasma gegenüber zurück, aber auch da nur in jungen Kulturen, während mit Abnahme der Teilungsenergie und zumal kurz vor der Sporenbildung die Masse des Chromatins erheblich zunahm. Das blaugefärbte Plasma zeigte sich bei manchen Arten (Proteus) an den Polen zusammengedrängt (gleichfalls analog dem Verhalten der großen Spirillen).

Der Grund dafür, dass bei den Bakterien die Kernsubstanz, — statt wie bei höher entwickelten Zellen in ein besonderes morphologisch differenziertes Gebilde, den Kern, konzentriert zu sein, — mit dem Entoplasma sich meist noch innig vermischt zeigt, liegt vielleicht einfach in der schon mehrfach betonten niedersten Stellung der Bakterien im Reiche der Lebewesen; die Differenzierung zwischen Kernsubstanz und Plasma beginnt erst, und ist daher wohl chemisch, meist aber noch nicht oder nur unvollkommen morphologisch vollzogen. Außerdem hat Vejdovsky[7] noch auf eine andere Erklärung aufmerksam gemacht; da die Bakterien sich sehr rasch teilen, so gelangt die Kernsubstanz selten oder nie in ein Ruhestadium, wie es zur Erzielung morphologisch konstanter Resultate vorausgesetzt werden musste; in der That ist es Vejdovsky gelungen, an einem großen Bakterium, welches unter eigentümlichen parasitischen Verhältnissen in einem Süßwasserkrebs zeitweise in völligem Ruhestadium, ohne jegliche Zellteilung, lebt, ausnahmslos in allen Exemplaren einen ganz charakteristischen zentral gelagerten, mit Karmin und Hämotoxylin färbbaren Kern darzustellen.

Vielfach ist auch versucht worden, in dem gefärbten Bakterienleib (bestehend aus Chromatin und Entoplasma) durch verschiedene Methoden morphologische Differenzierungen zu erhalten und diese als Kerne oder kernähnliche Gebilde zu deuten. So glaubte Schottelius[8] ein stärker färbbares zentral gelegenes feines Kernstäbchen nachgewiesen zu haben, was jedoch Kruse[9] keineswegs bestätigen konnte; oft schien gerade umgekehrt der zentrale Anteil schwächer gefärbt zu sein (Migulas zentrale Vakuole). Löwit[10] fand bei Geißelfärbung nach Löffler den zentralen Anteil stärker gefärbt als die Peripherie, in welch letzterer wieder Granula eingelagert waren. Aehnliche »Kerne« und »Kernteilungsfiguren« wurden ferner von Trambusti & Galeotti[11] und Wagner[12] beschrieben (von letzterem mit Anwendung eines originellen, dem Diazotierverfahren in der Wollfärberei nachgebildeten Färbprozesses). Eine Doppelfärbung des »Kernstäbchens« innerhalb des Milzbrandbacillus gelang Klett[13].

Besondere Beachtung verdienen die Forschungen Nakanishis[14], weil seine Färbungsmethode sehr schonend und differenziert färbt, auch in vivo ausführbar ist und demnach Artefakte sicher vermeidet; er fand, dass alle von ihm untersuchten pathogenen Bakterien (sämtliche praktisch wichtigen Arten) im Jugendstadium einkernige, kurze Zellen sind; der ziemlich kleine rundliche oder stäbchen- oder hantelförmige »Kern« zeigt bei Methylenblaufärbung eine von der Protoplasmafärbung verschiedene, mehr rötliche Nuance; in alternden Zellen tritt reichliche chromatische Substanz auch im Protoplasma auf. Die Uebereinstimmung mit Zettnows Resultaten nach Romanowski-Färbung ist also ziemlich weitgehend; nur bleibt die Frage offen, hier sowohl wie bei den früheren Befunden (von denen übrigens einige nicht sehr gut begründet erscheinen), ob die als »Kerne« angesprochenen Gebilde wirklich den Kernen höherer Zellen, oder nicht vielmehr etwa den

Kerne und Körnungen der Bakterienzelle. Sporenbildung und Sporenkeimung.



1. Milzbrandbacillus.
2. Proteus vulgaris.
3. Bac. Megaterium, nach Romanowski gefärbte Kernsubstanz (nach *Zettnow*).
4. Milzbrandbacillus mit metachromat. Körnchen (nach *Krompecher*).
5. Derselbe, gleichzeitig mit Babes-Ernst'schen Körnchen.
6. Letztere allein nach *Ernst*'scher Färbung (5 und 6 nach *Krompecher*).
7. *Bunges* sporogene Körnchen (nach *Krompecher*).
8. Babes-Ernst'sche Körnch. in Sarcine.
9. In Pyocyaneus (nach *Marx & Woithe*).

10—16. Färbung nach *Nakanishi*.

10. Staphylococc. pyogen. aureus.
11. Typhusbacillus.
12. Milzbrandbacillus (vegetat. Formen).
13. Vibrio Finkler-Prior.
14. a. junge, b. ausgebildete Milzbrand-Sporen.
15. a. junge, b. ausgebildete Heubacillen-Sporen.
16. Tetanussporen.
17. Keimung der Milzbrandsporen.
18. Keimung der Tetanussporen.

Kernkörperchen, Chromosomen u. s. w. entsprechen. Die Teilung dieses NAKANISHIschen Kernes geht stets der Zellteilung voraus (ganz wie bei höheren Zellen). In gewissen Fällen, wo das Wachstum der Zelle fortschreitet, ohne dass Teilung eintritt, kommen mehrkernige Zellen zustande (Scheinfäden, Keulenformen beim Diphtheriebacillus).

SJÖBRING[15] glaubte eine Mehrheit von Kernen in einem Bakterium als die Regel annehmen zu sollen, indem er als Kern die im nächsten Paragraph zu besprechenden »metachromatischen Granula« anspricht. Endlich sei hier noch der kokkenförmige Innenkörper in Tuberkel- und Leprabazillen gedacht (»Coccothrix«formen), welche UNNA[16] mit Hilfe einer sehr eingreifenden Färbungsmethode darstellte (Artefakte?).

Litteratur.

[1] A. FISCHER, Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik, Bd. 27, 152. — [2] MIGULA, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 1, 6. 1896. — [3] ZETTNOW, ebd., I. Abt., Bd. 10, 21. 1891. — [4] ZETTNOW, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, S. 74, 1897; Bd. 30, S. 18, 1899. — [4a] BÜTSCHLI, Bau d. Bakt., Leipzig 1890. — [5] FEINBERG, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, S. 417; ZETTNOWS Polemik, ebd., S. 803, 1900. — [6] ZIEMANN, ebd., Bd. 24, S. 954, 1898. — [7] VEJDOVSKY, ebd., II. Abt., Bd. 6, S. 577, 1900. — [8] SCHOTTELIUS, ebd., I. Abt., Bd. 4, 23, 1888. — [9] KRUSE, in Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl., I, 72, 1896. — [10] LÖWIT, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19, S. 693, 1896. — [11] TRAMBUSTI & GALEOTTI, ebd., Bd. 11, 23, 1892. — [12] WAGNER, ebd., Bd. 23, Nr. 11/12, 1898. — [13] KLETT, Inaug.-Diss. Gießen, ref. Baumgartens Jahresber., 1894, S. 128. — [14] NAKANISHI, Münchener med. Wochenschr., 1900, Nr. 6; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, Nr. 5 u. 6. — [15] SJÖBRING, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 11, Nr. 3/4, 1892. — [16] UNNA, ebd., Bd. 3, S. 194, 1888.

II. Als **metachromatische Körnchen**, nach ihren ersten Entdeckern auch BABES[1]-ERNST[2]sche Körperchen benannt, sind von zahlreichen Autoren im Bakterienleibe in Ein- oder Mehrzahl vorkommende Verdichtungen des Protoplasmas beschrieben worden, die im ungefärbten Zustand durch ihre stärkere Lichtbrechung, im gefärbten Zustand durch ihre besonders starke Affinität zu basischen Anilinfarbstoffen (leichte Färbbarkeit und schwierige Entfärbung) auffallen. ERNST und A. NEISSER[3] lehrten diese Körnchen durch Doppelfärbungsmethoden innerhalb des Zellleibes in distinkter Farbe darzustellen (blau auf hellbraunem Grunde bei Methylenblau-Vesuvin-Färbung, rot auf blauem Grunde bei Karbolfuchsin-Methylenblau-Tinktion); desgleichen erwies ERNST ihre Affinität zu typischen Kernfarbstoffen (Hämatoxylin und Kernschwarz) und glaubte sie demnach als Kernäquivalente auffassen zu müssen. Wegen ihrer in Bacillen meist polaren Lagerung wurden diese Gebilde auch als »Polkörner« bezeichnet und als solche von BUCHNER[4] und L. MÜLLER[5] beim Typhusbacillus (besonders in Kulturen auf schwach sauren Kartoffeln), ferner von PODWYSSOZKI[5a] und RAHMER[6] bei Cholerabacillen, von NONIEWICZ[7], GALLI-VALERIO[8] und G. MAYER[9] bei Rotzbacillen beschrieben; in einem Teil dieser Fälle handelt es sich sicher um Degenerationsprodukte (wahrscheinlich plasmolytischer Natur), indem nachgewiesen ist, dass die »körnertragenden« Bazillen weniger widerstandsfähig sind als die körnerlosen (vgl. später bei »Plasmolyse«). Besondere Bedeutung haben neuerdings die metachromatischen Körperchen für die Unterscheidung des Diphtheriebacillus von den Pseudodiphtheriebazillen nach der M. NEISSERschen[10] Färbungsmethode gewonnen.

Ihrer funktionellen Bedeutung nach glaubte man diese Gebilde zunächst als Vorstufen der Sporenbildung auffassen zu müssen, und ERNST be-

zeichnete sie hiernach als »sporogene Körnchen«. Indessen bewies Bunge[11], dass diese Deutung nicht zu Recht besteht und dass die Babes-Ernstschen Körperchen mit den später zu besprechenden echten Sporenvorstufen nichts zu thun haben; sie unterscheiden sich von letzteren dadurch, dass sie bei Behandlung mit kochender Methylenblaulösung zerstört werden, während die echten Sporenvorstufen sich hierbei färben.

Marx und Woithe[12] sind neuerdings, auf Grund eingehenden Studiums der metachromatischen Körperchen, zu dem Schluss gelangt, dass dieselben Kondensationsprodukte der sogen. »euchromatischen« Substanz des Bakterienleibes seien; in körnerlosen Bakterien von homogenem Inhalt sind zwei Substanzen innig mit einander vermengt, die »euchromatische« und die »hypochromatische«, erstere von sehr bedeutender, letztere von geringer Affinität zu Farbstoffen (beiläufig bemerkt, eine mit den Zettnowschen Resultaten der innigen Vermischung von Chromatin und Entoplasma sehr wohl übereinstimmende Auffassung); daher sind solche körnerlose Bakterien völlig gleichmäßig der Färbung und Entfärbung zugänglich. Mit dem Auftreten der Körner, das nach Ascoli[13] beim Altern der Zelle eintritt, ergibt sich eine Scheidung der beiden oben genannten färberisch verschiedenen Substanzen; so erklären Marx und Woithe, dass der neben den Körnchen in der Gegenfarbe erscheinende Bakterienleib stets nur sehr schwach gefärbt ist (weil ausschließlich aus hypochromatischer Substanz bestehend). Die bipolare Anordnung dieser Körnchen in Bazillen und Vibrionen und ihr Verhalten bei der Zellteilung (wobei stets die Teilung der metachromatischen Körperchen vorangeht, und zwar stets in der Längsaxe, d. h. der Wachstumsrichtung) spricht gegen ihre Auffassung als Kerne und lässt sie eher den Zentrosomen höherer Zellen vergleichbar erscheinen. Marx und Woithe fanden ferner, dass diese Körperchen in einer Kultur an um so zahlreicheren Individuen auftreten, je lebenskräftiger die Kultur ist; in häufig umgeimpften Kulturen sowie in solchen, die auch sonst eine deutliche Einbuße ihrer Lebenskraft (z. B. in der Farbstoffproduktion) erkennen lassen, nimmt die Zahl der körnchenführenden Individuen mehr und mehr ab; umgekehrt nimmt dieselbe zu unter Bedingungen, wo die Bakterien im Kampf ums Dasein ihre höchste Lebensenergie entfalten müssen, so im Tierkörper (besonders bei akuten Infektionen) und in vitaler Konkurrenz mit anderen Mikroben (Mischkulturen). Diejenigen Bakterien-Individuen, welche Babes-Ernstsche Körperchen enthalten, sind demnach die lebensfähigsten Exemplare der Kultur; sie sind zur Erhaltung und Fortpflanzung der Art hauptsächlich bestimmt, wie auch daraus hervorgeht, dass innerhalb der ersten 24 Stunden nach jeder Uebertragung auf frischen Nährboden die Zahl der körnchenführenden Bakterien beträchtlich zunimmt. Man wird wohl nicht irre gehen, wenn man diese körnchenführenden Individuen mit den »Ausnahmezellen« identifiziert (vgl. oben bei Sporenbildung), denen eine größere Widerstandsfähigkeit gegenüber allen äußeren schädigenden Einwirkungen zukommt. — Analoge Beziehungen zwischen Körnchenreichtum und Virulenz einer Kultur, wie sie von Marx und Woithe nach Beobachtungen an Streptokokken und pathogenen Kolibazillen aufgestellt und von Piorkowski[14] für Diptheriebazillen angenommen wurden, konnte Ascoli an Milzbrandbazillen nicht bestätigen, indem er hier sowohl bei virulenten wie bei avirulenten Kulturen reichlichste Körnchenbildung fand.

Litteratur.

[1] Babes, Z. f. Hyg. u. Inf., Bd. 5, 1; Bd. 20, 3, 1895. — [2] Ernst, ebd., Bd. 4, 1; Bd. 5, 3. — [3] A. Neisser, ebd., Bd. 4, 2. — [4] Buchner, C. f. Bakt., I. Abt., 4, 353, 1888. — [5] L. Müller, ref. Baumgartens Jahresber., 1894, S. 251. — [5a] Podwyssozki, Cen-

tralbl. f. allg. Path. u. patholog. Anat., IV, 675. — [6] Rahmer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, 786, 1893. — [7] Noniewicz, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedic., Bd. 17, 196. — [8] Galli-Valerio, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 177, 1899. — [9] G. Mayer, ebd., Bd. 28, 679, 1900. — [10] M. Neisser, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, 443, 1897. — [11] Bunge, Fortschr. d. Med., Bd. 13. — [12] Marx & Woithe, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, S. 1, 33, 65, 97, 1900. — [13] Ascoli, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 20. — [14] Piorkowski, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, S. 63, 1901.

III. **Echte sporogene Körnchen** wurden früher meist mit den Babes-Ernstschen metachromatischen Körperchen zusammengeworfen; Bunge[1] bewies die Verschiedenheit beider Arten von Granulationen, indem die Babes-Ernstschen Körperchen durch kochendes Methylenblau zerstört werden, die echten Sporenvorstufen hingegen sich färben; die letzteren zeigen auch bereits die für die fertige Spore charakteristische Eigenschaft eines außerordentlich großen Widerstandes gegen Färbung und Entfärbung (Säurefestigkeit). Die Resultate Bunges wurden durch Marx und Woithe[2] und Marx[3] bestätigt. Neuerdings hat Krompecher[3a] beim Milzbrandbacillus bei Färbung mit Karbolmethylenblau metachromatisch rot sich färbende Körnchen konstatiert, die sich sowohl von den Babes-Ernstschen als auch von den Bungeschen Körperchen unterscheiden und von denen es unentschieden ist, ob sie zur Sporenbildung in Beziehung stehen oder ob sie nicht vielmehr mit den durch die Romanowskische Färbung nachweisbaren kernähnlichen Gebilden (s. oben) in Parallele zu stellen sind.

Der feinere Mechanismus der Sporenbildung ist nach Mühlschlegel[4] (daselbst Litteratur!) der folgende: Die sporogenen Körnchen treten zuerst in Form einer feinen Puderung oder maschenartigen Struktur des Protoplasma auf, aus der sich dann entweder ein oder mehrere sporogene Körnchen heraus differenzieren. Früher glaubte man nun, dass aus diesen Körnchen allein durch Wachstum, bezw. Zusammenfließen mehrerer die Spore entsteht. Die Sache liegt jedoch komplizierter; nach den Beobachtungen Mühlschlegel's, die neuerdings von Nakanishi[5] und Ascoli[6] durch Beobachtungen am Milzbrandbacillus bestätigt sind, entsteht die fertige Spore durch Wechselwirkung und Verschmelzung der sporogenen Körnchen mit dem Protoplasma, wahrscheinlich unter Mitwirkung des Kerns. Nach Mühlschlegel und Ascoli entsteht, nach dem Auftreten der Kügelchen, ein grauer Fleck im Plasma, um den sich die Kügelchen zusammendrängen und mit dem sie verschmelzen; Nakanishi will direkt die Verschmelzung der Kügelchen mit dem Kern konstatiert haben. Die Vereinigung und Umwandlung der Substanz der Kügelchen und des Protoplasmas zur definitiven Spore lässt sich färberisch direkt nachweisen; während dieses Uebergangsstadiums nimmt nämlich die Sporenanlage bei der gewöhnlichen Sporendoppelfärbung weder eine rein rote, noch eine rein blaue Farbe, sondern eine mittlere violettrote Nuance an.

Die Sporenbildung geht von innen nach außen vor sich und endigt mit der Bildung der Sporenmembran.

Litteratur.

[1] Bunge, Fortschr. d. Medicin, Bd. 13. — [2] Marx & Woithe, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, S. 3, 1900. — [3] Marx, ebd., Bd. 29, S. 11, 1901. — [3a] Krompecher, ebd., I. Abt., Bd. 30, Nr. 10/11, 1901. — [4] Mühlschlegel, ebd., II. Abt., Bd. 6, Nr. 3/9, 1900. — [5] Nakanishi, Münchener med. Wochenschr., 1900, Nr. 20. — [6] Ascoli, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 20.

IV. **Plasma und Membran.** Nach dem Vorgang ZETTNOWS (vgl. oben S. 15) unterscheiden wir Ento- und Ektoplasma, von denen ersteres in dem nach den gewöhnlichen Färbungsmethoden darstellbaren Bakterienleib mehr oder minder innig mit der Kernsubstanz gemischt oder auch polar angeordnet ist, und sich nach der ROMANOWSKIschen Methode blau färbt, — während das Ektoplasma ungefärbt bleibt und erst nach besonderer Vorbehandlung in Gestalt von Hülle und Geißeln zum Vorschein kommt (wovon in den beiden folgenden Abschnitten). Nach der NAKANISHIschen Methode zeigt sich stets das Ektoplasma stärker gefärbt als das Entoplasma; beide Schichten sind nicht scharf gegen einander abgegrenzt. Das Ektoplasma macht einen quantitativ nicht zu unterschätzenden Bestandteil der Bakterienzelle aus und wird z. B. für gewisse mit sehr vielen Geißeln versehenen Proteusarten, von ZETTNOW auf mindestens die Hälfte des gesamten Zellleibs geschätzt. Das Ektoplasma stellt eine relativ wasserarme und konzentriertere Substanz dar als das Entoplasma, wie aus seiner größeren Widerstandsfähigkeit gegen Färbung, Plasmolyse und zerstörende Einwirkungen hervorgeht; auch mag hier nochmals daran erinnert werden, dass Zerfall des Bakterienleibes innerhalb der Kapsel beobachtet wird.

An der Grenzschicht zwischen Innenkörper und Ektoplasma stellt das letztere jedenfalls schon an sich, infolge seiner chemischen Differenzierung, eine genügend feste Begrenzungsschicht dar, die ein Zurückweichen des Innenkörpers und das Zustandekommen plasmolytischer Erscheinungen erklären kann. Ob diese Grenzschicht als besondere Zellmembran differenziert ist, erscheint fast mehr als ein Streit um Worte. Jedenfalls ist an eine Cellulosemembran, wie sie den Pflanzenzellen zukommt, nicht zu denken; ZETTNOW[1] betont mit Recht, dass die Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegenüber Alkalien nicht, wie COHN[2] früher glaubte, auf eine Cellulosemembran zurückgeführt werden könne, indem er an zerquetschten großen Spirillen feststellte, dass gerade der grobkörnige Inhalt die größte Widerstandskraft zeigte. Im übrigen scheint die Ausbildung einer solchen Membran bei verschiedenen Bakterien sehr verschieden zu sein; während z. B. ZETTNOW an großen Spirillen bei Wiederholung der A. FISCHERschen plasmolytischen Versuche, an den Stellen, wo der Protoplast sich kontrahiert hatte, nichts von einer freigewordenen Membran sehen konnte, gelang dies sehr wohl L. HEIM[3] am Bac. cyanogenes, wo nach Plasmolysierung mit Karbolsäure die Membran in Form eines feinen Kontur deutlich zu sehen war. Auch spricht das von KRUSE[4] betonte Vorkommen sog. »Schatten«, d. h. leerer, scharf konturierter Zellen in absterbenden Kulturen für das Vorhandensein einer Membran, die auch nach Austritt des Protoplasma die äußere Form des Bakterium konserviert; desgleichen ist die Membran deutlich zur Anschauung zu bringen bei den durch Einwirkung der Pyocyanose aufgequollenen Milzbrandbazillen (EMMERICH und SAIDA[5]). Bei manchen Bakterien, z. B. Milzbrandbazillen und Staphylokokken ist nach NAKANISHI[6] die Membran stark entwickelt; beim Tuberkelbacillus besteht sie sogar aus ganz besonders widerstandsfähigem Material und enthält fett- und wachsartige Substanzen eingelagert. —

Litteratur.

[1] ZETTNOW, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 74, 1897. — [2] COHN, Beitr. z. Biologie d. Pflanzen, 1875, S. 138. — [3] L. HEIM, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt, Bd. 5,

S. 520. — [4] Kruse, in Flügges »Mikroorganismen«, I, 70, 1896. — [5] Emmerich & Saida, C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 776, 1900. — [6] Nakanishi, Münchener med. Wochenschr., 1900, S. 187.

V. **Kapseln**, d. h. schleimige Hüllen, die im gefärbten Präparat den intensiv gefärbten Bakterienleib in Gestalt eines hellen Hofes umgeben, zuweilen auch einer schwachen Färbung oder einer Doppelfärbung zugänglich erscheinen, sind bei einer ganzen Reihe von Bakterien nachgewiesen. In manchen Fällen, wo sie besonders konstant und schön entwickelt zur Beobachtung gelangen, haben sie zur Nomenklatur des betr. Bakteriums beigetragen, so beim Fränkelschen Diplococcus pneumoniae, beim Friedländerschen Pneumoniebacillus, beim Pfeifferschen Kapselbacillus u. s. w. Bei Bakterien, die charakteristische Wachstumsverbände bilden, ist der Verband in toto von der Kapsel umschlossen (so beim Diplococc. pneumoniae, Micrococc. tetragenus u. s. w.). Liegen zahlreiche Bakterien in einer gemeinsamen Schleimhülle umschlossen, so spricht man von Zooglöen.

Bei verschiedenen Bakterien, die bei der gewöhnlichen Färbung nur inkonstante und wenig entwickelte Kapseln zeigen, führen oft besondere Verfahren zum Ziele. So konnte Noetzel[1] durch Behandlung mit verdünnter Kalilauge Kapseln an Staphylo- und Streptokokken darstellen (an letzteren übrigens auch schon von Pasquale[2] nachgewiesen). So gelang die Darstellung von Kapseln mittelst der Löffler'schen Geißelfärbung Zettnow[3] am Pestbacillus, Bunge[4] am Typhusbacillus, sowie Proteus- und Koliarten; überhaupt erscheint der Körper aller Bakterien, nach diesem Verfahren gefärbt, viel dicker als nach den gewöhnlichen Färbungsmethoden. An Tuberkel- und Leprabazillen konnte Unna[5] (durch ein ziemlich eingreifendes Verfahren, bei dem Kunstprodukte nicht völlig ausgeschlossen erscheinen) den Innengehalt der Bazillen in Gestalt dunkelblauer Körner in eine hellrote Hülle eingebettet darstellen (Coccothrix-Form); übrigens ist das Vorhandensein einer Hülle bei Tuberkelbazillen schon dadurch erwiesen, dass dieselben bei Färbung mit Methylenblau schlanker erscheinen als mit Fuchsin oder Violett gefärbt; im ersteren Falle bleibt die Hülle ungefärbt und stoßen daher auch in Reinkulturen die Tuberkelbazillen nicht mit ihren gefärbten Leibern, sondern mit ungefärbt bleibenden Konturen aneinander. Besondere differential-diagnostische Bedeutung hat die Kapsel des Milzbrandbacillus erlangt, indem dieselbe nach Johne in typischer Weise gefärbt, in gleicher oder auch nur ähnlicher Weise bei den im Blute gefallener Tiere vorkommenden, milzbrandähnlichen »Kadaverbazillen« vorkommt; die Kapsel des Milzbrandbacillus wurde zuerst von Serafini[6] gesehen und dann von Johne[7], Klett[8], Kaufmann[9], Olt[10], Heim[11] mittelst verschiedener Doppelfärbungs-Verfahren zur Anschauung gebracht (vgl. speziellen Teil).

Bei fast allen genannten Bakterienarten gelang die Darstellung der Kapsel nur im Tierkörper, bezw. in tierischen Se- und Exkreten; in künstlichen Kulturen gelang der Nachweis früher relativ selten, so z. B. Paulsen[12] in Milchkulturen, Kern[13] beim Milchbrandbacillus in älteren Kulturen. Erst J. Boni[14] erfand eine Methode, welche die Darstellung von Kapseln bei Züchtung auf allen gewöhnlichen Nährböden gestattete; selbst an Bakterienarten, bei denen bisher noch keine Kapsel darstellbar gewesen war (Diphtherie- und Rotzbazillen, Vibrionen) eine solche zur Erscheinung brachte; die Methode besteht einfach in Aufschwemmung des Kulturmaterials in einer Glycerin-Eiweißlösung mit nachträglicher Karbolfuchsinfärbung.

Die Kapsel entsteht durch Aufquellung, Vergallertung des Ektoplasma; in geringem Grade ist sie wahrscheinlich bei allen Bakterienarten vorhanden (Migula[15]); die Thatsache, dass sie bei gewissen Arten quantitativ stärker entwickelt ist und deutlich sichtbar wird, lässt sich in verschiedener Weise deuten. Babes[16] glaubt darin eine Art von Schutzwirkung unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen zu sehen, während Pane[17] darin vielmehr einen degenerativen Prozess erkennt; er stützt sich hierbei auf Beobachtungen an Pneumokokken, bei denen im Lungenauswurf die Kapseln im akutesten Stadium der Krankheit selten oder gar nicht zu beobachten sind und erst in den späteren Stadien reichlich auftreten; ferner fand er, dass bei Konservierung des Blutes an Pneumokokken-Sepsis verendeter Kaninchen, die anfangs geringe Anzahl der Kapseln bis zum zehnten Tag eine kontinuierliche Zunahme erfährt.

In gewissen Kulturen (peptonisierende Bakterien, Pestbacillus) ist die Bildung einer schleimigen Interzellularsubstanz auch makroskopisch zu konstatieren, indem die Kulturmasse außerordentlich viskös und fadenziehend erscheint; in solchen Fällen ist die Interzellularsubstanz wohl nicht bloß als Stoffwechselprodukt aufzufassen, sondern geht aus den, besonders in nicht mehr ganz jungen Kulturen äußerst zahlreichen, abgestorbenen Individuen hervor. Eine analoge Entstehung, durch Verquellung und Verschmelzung abgestorbener Bacillen selbst hat Unna[11] für den sog. Lepraschleim im menschlichen Gewebe nachzuweisen vermocht. Ein ganz eigenartige feine netzartige Struktur der Interzellularsubstanz, die in der Nähe der Bakterienleiber oft große Aehnlichkeit mit Geißelbildungen hat, ist neuerdings beim Milzbrandbacillus von Hinterberger[19] beschrieben.

Litteratur.

[1] Noetzel, Fortschr. d. Medicin, Bd. 14, 41. — [2] Pasquale, Zieglers Beiträge z. path. Anat., Bd. 12, 433. — [3] Zettnow, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, S. 165, 1896. — [4] Bunge, Fortschr. d. Med., Bd. 12, 462. — [5] Unna, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3, 97, 1888. — [6] Serafini, ref. Baumgartens Jahresber., 1888, 102. — [7] Johne, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedicin, Bd. 19, 244. — [8] Klett, Inaug.-Diss. Gießen 1894; ref. Baumgartens Jahresber., 1894, 128. — [9] Kaufmann, Hyg. Rundschau, 8, 873, 1898. — [10] Olt, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 157, 1899. — [11] Heim, Archiv f. Hyg., Bd. 40, S. 55, 1901. — [12] Paulsen, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, 252, 1893. — [13] Kern, ebd., Bd. 22, 166, 1897. — [14] J. Boni, ebd., Bd. 28, 705, 1900; Münchener med. Wochenschr., 1900, Nr. 37. — [15] Migula, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1896, S. 28. — [16] Babes, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 412, 1895. — [17] Pane, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 289, 1898. — [18] Unna, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 471. — [19] Hinterberger, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 417, 1901.

VI. **Geißeln**, die Bewegungsorgane der Bakterien, wurden zuerst von F. Cohn[1] und R. Koch[2] an großen Spirillen in ungefärbtem Zustand gesehen; eine allgemein brauchbare Färbungsmethode, mittelst deren die Geißeln aller, auch der kleinsten, eigenbeweglichen Bakterien dargestellt werden können, gab zuerst Löffler[3] an; ihr Wesen besteht darin, dass die offenbar ganz eigenartig beschaffene, stark konzentrierte und sehr schwierig färbbare Substanz der Geißeln zunächst einem Beizungsprozess unterworfen wird, worauf sie der Färbung sich als zugänglich erweist. Betreffs der technischen Einzelheiten sowie aller späteren Geißelfärbungsverfahren vgl. den Abschnitt »Methodik«.

Nur eines dieser Verfahren mag seines theoretischen Interesses halber hier kurz erwähnt werden, die Darstellung der Geißeln durch Versilberung, nach van Ermengem[4], modifiziert von Hinterberger[5], eine Methode, welche

mit gewissen photographischen Verfahren große Aehnlichkeit besitzt. Es handelt sich bei diesem Verfahren nicht einfach um Silberniederschläge auf Bakterien und Geißeln, sondern um eine echte chemische Verbindung (möglicherweise kolloidales Silber), wobei insbesondere der Bakterienkörper und die Geißeln eine verschiedene mikrochemische Reaktion zeigen (Beweis für die chemische Verschiedenheit des Ektoplasma vom Bakterienkörper!); die Geißeln erscheinen grauschwarz gefärbt, der Bakterienkörper orange bis dunkelbraun; auch entfärbt sich der Bakterienkörper im Goldbad viel stärker als die Geißeln, deren Substanz offenbar eine besonders starke Affinität zum Silber hat.

Die gefärbten Geißeln erscheinen als außerordentlich zarte, lange (stets den Dickendurchmesser des Bakteriums in ihrer Länge um ein Vielfaches übertreffende) wellenförmig gekrümmte Fäden, die außen stumpf enden, oft sogar mit etwas verdickten Enden. In manchen Kulturen (besonders des Rauschbrand- und Tetanusbacillus) vereinigen sich die von den Bakterien losgerissenen Geißeln zu größeren zopfartigen Gebilden (Geißelzöpfen), die an Größe den einzelnen Bacillus ganz erheblich übertreffen und zuweilen selbst in ungefärbtem Zustand sichtbar sind (Löffler[3], Novy[6], Kanthack u. Connell[7], Sakharoff[7a]).

Zahl und Anordnung der Geißeln ist bei den einzelnen Bakterienarten verschieden und bei jeder einzelnen ziemlich konstant; Messea[8] stellt hiernach folgende Typen auf:

Atricha; geißellose, unbewegliche Bakterien (z. B. Milzbrandbacillus).
Monotricha; eine einzige Geißel an einem Pol (Choleravibrio).
Amphitricha; eine Geißel an je einem Pole (manche Vibrionen).
Lophotricha; mit einem Geißelbüschel an einem Pol (große Spirillen).
Peritricha; Geißeln in verschiedener Anzahl rings um den Bakterienleib verteilt und auch von seinen Seiten entspringend (Typhusbacillus).

Desgleichen hat A. Fischer[8a] versucht, ein System aufzustellen, das den Verhältnissen der Geißeln und der Sporenbildung gleichzeitig Rechnung trägt. Doch macht Ferrier[9] auf Unregelmäßigkeiten bei der gleichen Art aufmerksam, so dass an eine strenge Durchführung solcher Systeme nicht zu denken ist. —

Die Geißeln stellen, wie schon mehrfach betont, die äußerste, besonders differenzierte Schicht des Ektoplasma dar: ihr direkter Ursprung von der Hülle bezw. Kapsel der Bakterien ist mehrfach direkt beobachtet worden, so von Bütschli[10], Bunge[11], Zettnow[12] und Hinterberger[5]. Bei großen Spirillen konstatierte Zettnow überdies, dass das Plasma an den Polen angehäuft ist und hier mit dem Geißelbüschel in direkter Verbindung steht. Eine Schwierigkeit in der Annahme der Insertion der Geißeln an der Bakterienhülle bestand nur solange, als man sich diese letztere unter dem Bilde einer starren Cellulosemembran vorstellte: wo eine solche vorhanden wäre, müsste sie offenbar von den Geißeln durchbrochen werden, was Trenkmann[13] direkt beobachtet zu haben glaubt und auch A. Fischer auf Grund des Verhaltens bei der Plasmoptyse annimmt. — Auf festem Nährboden, wo die Bakterien ganz dicht an einander gelagert sind, bleiben jedenfalls die Geißeln dicht an die äußere Grenze des Ektoplasma angeschmiegt und entfalten sich erst in flüssigen Medien. Wahrscheinlich sind die Geißeln ersetzbar.

Litteratur.

1 F. Cohn, Beiträge z. Biologie d. Pflanzen, 1875. 1. 2. — 2 R. Koch, ebd., 2, 3. 1877. — 3 Löffler, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, 20. 1890. — 4 van Ermengem, ref. ebd., Bd. 15, 969, 1894. — 5 Hinterberger, ebd., Bd. 27, 597, 1900.

— [6] Novy, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, 2. — [7] Kanthack & Connell, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 225. — [7a] Sakharoff, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893, 550. — [8] Messea, zitiert nach Kruse, in Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl., Bd. I, S. 65, 1896. — [8a] A. Fischer, Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik, Bd. 27, Nr. 1. — [9] Ferrier, Archives de méd. expériment., tome 7, Nr. 1. — [10] Bütschli, Bau d. Bakterien, Leipzig 1890. — [11] Bunge, ref. Baumgartens Jahresber., 1894, 445. — [12] Zettnow, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, S. 72, 1897. — [13] Trenkmann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 8, 381, 1890.

Allgemeine Biologie.

I. Abschnitt. Reine oder experimentelle Biologie.

C. Physikalisches Verhalten des Zellleibes der pathogenen Bakterien.

I. **Lichtbrechungsverhältnisse.** Die vegetativen Formen der pathogenen Bakterien zeigen, unter normalen Bedingungen, ein nur mäßiges Lichtbrechungsvermögen; die Sporen hingegen sind durch starke Lichtbrechung und intensiven, fetttropfenartigen Glanz (oft etwas ins Grünliche spielend) ausgezeichnet. Der schmale hellere Saum, der bei scharfer Einstellung des Mikroskops um jedes einzelne Individuum sichtbar wird, ist nicht etwa der Ausdruck einer Kapsel oder Hülle, sondern entsteht auf rein optischem Wege und ist in ganz ähnlicher Weise auch an unorganisierten kleinsten Körperchen wahrnehmbar. Im Gegenteil fand Klett[1] beim Milzbrandbacillus die Plasmahülle dunkel, also von geringerer Lichtbrechung, gegenüber den darin eingebetteten helleren einzelnen Bazillen. Die Zellmembran jedes einzelnen Milzbrandbacillus ist nach A. Fischer[2] stärker lichtbrechend als das Zellinnere; selbst in reinem Acid. carbol. liquefact. ($D_{15} = 1{,}55$), wo infolge des hohen Brechungsindex des Mediums das Zellinnere vollständig ausgelöscht erscheint und wo zartere Objekte (wie Cholera- und Typhusbazillen) aus dem gleichen Grunde vollständig unsichtbar bleiben, sind doch die Membrankonturen des Milzbrandbacillus deutlich sichtbar. (Nach Amann[3] enthält die Zellmembran des Milzbrandbacillus doppeltbrechende Elemente, wie sich aus dem pleochroïtischen Verhalten gefärbter Präparate in polarisiertem Licht ergiebt.) Die Substanz der Geißeln muss gleichfalls durch höheres Lichtbrechungsvermögen ausgezeichnet sein; Günther[4] gelang es zuweilen bei großen Spirillen, die Geißeln im lebenden Zustand, im hängenden Tropfen zu sehen. —

II. **Osmotische Verhältnisse** (Plasmolyse und Plasmoptyse). Im Inneren des Zellleibes herrscht ein von der Natur und Konzentration der gelösten Stoffe abhängiger osmotischer Druck, der den Protoplasten an die Zellwand innig angeschmiegt erhält; unter normalen Verhältnissen befindet sich dieser Innendruck (die Turgorkraft des Zellleibes) im Gleichgewicht mit dem von außen auf die Zellmembran wirkenden osmotischen Druck des äußeren Mediums. Langsame Veränderungen dieses Außendruckes (durch allmähliche Konzentrationsveränderung des Nährmediums) können ohne morphologische Veränderung des Protoplasten ausgeglichen werden, teils durch Diffusion, teils durch kompensatorische zelleigene Steigerung der Turgorkraft (durch Bildung osmotisch wirksamer Stoffwechselprodukte, Säuren etc.). Bei starken und plötzlichen Veränderungen des osmotischen äußeren Druckes hingegen (insbesondere bei Uebertragung von einem Nährmedium auf ein anderes von gänzlich ab-

weichender Konzentration) treten bemerkenswerte morphologische Veränderungen auf.

a) Plasmolyse, d. h. das Zurückweichen des Protoplasten von der Membran unter gleichzeitiger Kontraktion und Verdichtung zu einem oder mehreren stärker lichtbrechenden Körpern, kommt unter dem Einfluss wasserentziehender Mittel (Salzlösungen, Glycerin) im äußeren Medium zustande. Vorbedingung ist dabei, dass die Membran »semipermeabel«, d. h. für Wasser und den betr. gelösten Stoff in ungleichem Grade durchgängig ist; denn wenn das Salz mit gleicher Geschwindigkeit in das Zellinnere hinein diffundiert, wie das Wasser heraus, so steigt selbstverständlich auch der Innendruck sehr rasch und das Gleichgewicht ist wiederhergestellt, ohne dass Plasmolyse zustande käme.

Die einzelnen Bakterienarten verhalten sich in dieser Beziehung verschiedenen chemischen Stoffen gegenüber in sehr verschiedener Weise; so ist z. B. nach A. Fischer[2] (a. a. O. S. 8) der Milzbrandbacillus durch 2% NaCl-Lösung überhaupt nicht plasmolysierbar, während Cholerabacillus, Typhusbacillus, Pyocyaneus in der gleichen Lösung sehr scharfe Plasmolyse zeigen. Dagegen zeigt der Milzbrandbacillus in lecithinhaltigen Medien (Podwyssotzki und Taranuchin[5]), sowie in Blutserum (Baumgarten[6]) deutliche Plasmolyse. Unter sonst gleichen Umständen werden die älteren Bakterienzellen leichter und stärker plasmolysiert als die jüngeren, was durch A. Fischer[7] bei Clostridium butyricum direkt nachgewiesen ist und sich durch Abnahme der Turgorkraft der älteren Protoplasten erklärt. Hiermit stimmt auch die geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Eintrocknen überein, welche die älteren plasmolysierten (»Polkörner« oder »Arthrosporen« enthaltenden) Individuen im Vergleich mit den jungen »körnerlosen« Formen zeigen; für Cholerabazillen von A. Neisser[8] und M. Ficker[9], für Typhusbazillen von Buchner[10] und Pfuhl[11] nachgewiesen. Bei gewissen Bakterienarten treten plasmolytische Erscheinungen ganz spontan ohne künstlichen Eingriff, mit großer Regelmäßigkeit auf; auch hier sind es meist die jüngsten Individuen, die verschont bleiben. Hierher gehören die Polfärbung der Pestbazillen, der Hühnercholerabazillen und verwandter Arten, die »Chromatinbanden« und farblosen Lücken bei Tuberkel-, Lepra- und Diphteriebazillen. Die Anordnung des kontrahierten Protoplasten erfolgt in diesen Fällen bei jeder Art mit einer gewissen Regelmäßigkeit und hat dementsprechend differential-diagnostische Bedeutung. —

Die Plasmolyse ist, als Reaktion des lebenden Protoplasten, nur bei lebenden Bakterien zu beobachten. Sie stellt zwar immer eine Läsion der Zelle dar, welche dieselbe für spätere schädliche Einwirkungen besonders empfindlich macht; jedoch bedeutet sie an und für sich keineswegs die Abtötung des Bakteriums. Vielmehr kann sich der kontrahierte Protoplast wieder ausdehnen und an die Zellwand anlegen, sowohl durch Auswaschen der Salze aus dem umgebenden Medium (wonach die Bakterienzelle sogleich wieder zu einer neuen Plasmolyse befähigt ist), als auch bei längerem Verweilen in der plasmolysierenden Salzlösung, indem dann allmählich auch das Salz in das Innere des Zelleibes diffundiert und den Innendruck steigert.

So fand A. Fischer[12] beim Cholera- und Typhusbacillus vollständigen Rückgang der Plasmolyse beim längeren Verweilen in KNO_3-, NaCl-, NH_4Cl- und Rohrzuckerlösungen; in konzentrierteren Lösungen erfolgte der Rückgang, der raschern Diffusion entsprechend, in kürzerer Zeit, oft schon nach wenigen Minuten. Auch hier zeigt sich wieder, dass das Bakterienplasma für ver-

schiedene Stoffe in sehr ungleichem Maße permeabel ist; so dringen z. B. nach A. FISCHER[12] Osmiumsäure, Sublimat und 20 % Alkohol sehr schwer ein, weshalb eine Fixierung plasmolysierter Bakterien durch diese Reagentien nicht möglich ist; dagegen dringen Milchsäure und Glycerin fast augenblicklich ein.

Die Geißeln werden ausnahmslos erst durch weit konzentriertere Lösungen plasmolysiert als die Leibessubstanz der Bakterien; auch ihre Plasmolyse kann durch längeres Verweilen in der wasserentziehenden Lösung rückgängig gemacht werden und so die zuerst sistierte Eigenbewegung wieder beginnen. Die Substanz der Geißeln ist also wasserärmer und konzentrierter als das Zellplasma. Deshalb ist auch die Schädigung der Eigenbewegung in Salzlösungen nicht als Indikator für die eingetretene Plasmolyse und die osmotische Spannung des Zellplasmas zu verwenden, wie dies WLADIMIROFF[13] wollte. Näheres darüber vgl. FLÜGGES »Mikroorganismen« 3. Aufl. Bd. I, S. 91.

b) Plasmoptyse, die Ausstoßung (»Ausspeiung«) des Zellplasmas aus der Zellmembran, kommt durch starke Erhöhung des Innendruckes im Zellleib gegenüber dem osmotischen Druck des Mediums zustande und stellt also das gerade Gegenteil der Plasmolyse dar. Diese Erscheinung ist erst in neuester Zeit von A. FISCHER[2] in ihrem Wesen erkannt und eingehend beschrieben worden. Das Phänomen beginnt, unter den noch zu besprechenden Versuchsbedingungen, mit einer Aufblähung der Bakterien, infolge des gesteigerten Innendruckes; dann tritt das Plasma in Form eines, dem Bacillus anliegenden, kleinen glänzenden Kügelchen aus, das sich durch Quellung langsam vergrößert. Für geißeltragende Bakterien nimmt A. FISCHER an, dass die Durchtrittsstelle der Geißel durch die Membran, als locus minoris resistentiae, eine Prädilektionsstelle für den Plasmaaustritt abgebe; beim Cholerabacillus erfolgt derselbe stets polar, wodurch sonderbare Bilder von köpfchentragenden Bazillen entstehen. Nach einiger Zeit lösen sich die Plasmakügelchen von den Bazillen ab und schwimmen frei, in zitternder Molekularbewegung, umher.

Die Plasmoptyse kommt nach A. FISCHER[2] unter folgenden beiden Hauptbedingungen zustande:

1) Beim plötzlichen Uebergang aus einem salzreichen in ein salzarmes Medium, z. B. aus 2 % NaCl Lösung in Wasser. Die Bazillen haben in dem salzreichen Medium starke Mengen von Salz in ihr Protoplasma aufgenommen und stehen daher unter hohem osmotischen Innendruck; sinkt nun der Außendruck, der bisher mit dem inneren Druck im Gleichgewicht war, plötzlich auf Null, so platzt die Zelle. Begreiflicherweise tritt die Plasmoptyse im Wasser um so schneller ein, je längere Zeit die Bakterien vorher in der konzentrierten Salzlösung verweilt haben. Die zeitlichen Verhältnisse des Vorganges beweisen, dass die Exosmose aus dem Protoplasten viel langsamer erfolgen muss als die Endosmose.

2) Sehr merkwürdiger Weise tritt nun aber Plasmoptyse auch bei Uebergang aus schwachen Salzlösungen in konzentriertere (aus 0,75 % in 2 % NaCl), bei längerem Verweilen in der letzteren ein, nachem eventuell (z. B. beim Choleravibrio) Plasmolyse vorangegangen und wieder ausgeglichen ist. Diese Erscheinung steht auf den ersten Blick in Widerspruch mit den osmotischen Gesetzen, indem nicht einzusehen ist, wie unter diesen Versuchsbedingungen der osmotische Druck im Innern des Zellleibes durch bloße Diffusion höher werden kann als der Außendruck. A. FISCHER[2] (a. a. O. p. 28 ff.) sucht dafür folgende Erklärung zu geben, auf der Beobachtung fußend, dass nur cylindrisch geformte Bakterien zu dieser Erscheinung dis-

poniert sind, während Kugelformen fast völlig verschont bleiben: Cylindrisch geformte Bakterien bieten, im Vergleich mit Kugelbakterien, im Verhältnis zum gleichen Volumen eine bei weitem größere Oberfläche dar; die Diffusion erfolgt also rascher und der Druck im Innern des Zellleibes steigt rapider. Diese Bemerkung vermag nun sehr wohl den beobachteten Unterschied im Verhalten von Kokken und Bazillen zu erklären, aber sie ist ganz unfähig darzuthun, wie es denn überhaupt möglich ist, dass der Innendruck unter diesen Verhältnissen jemals über den Außendruck steigt; die Vergrößerung der der Diffusion dargebotenen Oberfläche kann nur die Geschwindigkeit steigern, mit der im Zellleib derselbe maximale Druck erreicht wird, wie im äußeren Medium; aber niemals kann durch bloße Diffusion, und mag die Diffusionsfläche noch so sehr vergrößert werden, ein höherer Innendruck resultieren, als der Salzkonzentration des äußeren Mediums entspricht. Ganz unerklärlich bliebe hiernach auch die von A. Fischer selbst konstatierte Thatsache, das Plasmoptyse eintreten kann, trotzdem an der gleichen Zelle noch Plasmolyse fortbesteht. Ich glaube, dass die von A. Fischer beschriebene »Plasmoptyse bei Uebergang in konzentriertere Lösungen« nur unter Annahme einer abnormen zelleigenen Turgorsteigerung des Protoplasten erklärt werden kann, wobei die hohe Salzkonzentration im Zellleib wahrscheinlich als Reiz wirkt. Bemerkenswert hierfür ist auch, dass von Lingelsheim[14] starke Plasmoptyse auch in sehr salzarmer (0,05 %) Bouillon in älteren Cholerakulturen auftreten sah; wahrscheinlich waren hier, wie in den Versuchen von Emmerich und Saida[14a], deren Versuche über Bakterienauflösung durch Pyocyanase gleichfalls an Plasmoptyse erinnern, fermentartige Körper im Spiel. —

Bei Anwesenheit von geeignetem Nährmaterial verfallen die Bakterien weniger leicht der Plasmoptyse; schon 1 % Pepton genügt, um dieselbe vollständig hintanzuhalten. In welcher Weise dieser »kräftigende« Einfluss der Ernährung zu denken ist, ob durch Verstärkung der Zellmembran oder Veränderung ihrer Permeabilität, ist vorläufig nicht festzustellen. — Ueberhaupt zerfallen auch unter den ungünstigsten Umständen, selbst bei starker Plasmoptyse, nie alle Bakterien; ein bestimmter Bruchteil (in A. Fischers Versuchen etwa die Hälfte) der Bakterien bleibt intakt. Es findet also eine osmotische Selektion statt, wobei sicherlich sehr verschiedene Momente (vor allem wohl das Alter) für die verschiedene Widerstandsfähigkeit der einzelnen Individuen mitbestimmend wirken. Nach von Lingelsheim[14] (a. a. O. S. 144) findet auch eine allmähliche Anpassung an andere, der betr. Bakterienart früher ungewohnte Salzkonzentrationen statt.

Jedenfalls ist die Plasmoptyse als eine weit schwerere Läsion der Bakterienzelle anzusehen, als die Plasmolyse, weil bei ersterer der ausgestoßene nackte Protoplast, jeglichen Schutzes bar, den destruktiven Einflüssen des Mediums preisgegeben ist, und, wie sich durch Beobachtung direkt feststellen lässt, durch Quellung allmählich völlig zerstört und aufgelöst wird. Werden jedoch die ausgestoßenen Protoplasten wieder unter günstige Ernährungsbedingungen gebracht, so ist es wahrscheinlich, dass ein Teil derselben durch Membranbildung wieder sich zu normalen Bakterienzellen regenerieren kann. Dafür spricht die Thatsache, dass die sonderbaren »körnigen« Degenerationsprodukte der Cholerabazillen beim Pfeiffer'schen Phänomen, sowie der Pestbazillen in Bubonen, (bei deren Entstehung, wenigstens in den ersten Phasen, die Plasmoptyse wahrscheinlich eine Rolle spielt; vgl. unten), eine Zeitlang ihre Lebens- und Regenerationsfähigkeit in Kulturen behalten. —

Diese eingehende Behandlung der osmotischen Verhältnisse möge mit der praktischen Bedeutung entschuldigt werden, welche diese Thatsachen neuerdings für eminent wichtige Fragen der Lehre von den pathogenen Bakterien erlangt haben. So wirft von Lingelsheim[14] mit Recht die Frage auf, ob denn der übliche Salzgehalt (0,5 %) der Nährmedien nicht zu hoch gegriffen sei; im infizierten Organismus, zumal in den Gewebsspalten, wo die Salze zum großen Teil in osmotisch unwirksamer Weise gebunden sind, stehen die pathogenen Bakterien gewiss unter niedrigerem osmotischem Druck. Bei Uebertragung auf das salzreichere Nährsubstrat können sich nun Schwierigkeiten für diejenigen Bakterien ergeben, die, ihrem Chemismus gemäß, nicht in der Lage sind, durch schnelle Produktion osmotisch wirksamer Stoffe ihren Turgor zu steigern. Hierher gehören nach von Lingelsheim z. B. die Tuberkelbazillen mit ihrem starken Gehalt an osmotisch unwirksamen Material (Fette und Wachs); es ist in der That auffallend, dass diese in ihrer Ernährung sonst relativ anspruchslosen Bazillen so schlecht auf den gewöhnlichen glycerinfreien Nährböden fortkommen, und Autor glaubt den günstigen Einfluss des Glycerins darin zu finden, dass es bei seiner großen Penetrationsfähigkeit rasch das osmotische Gleichgewicht herstellt.

Eine ganz besondere Berücksichtigung beanspruchen die osmotischen Verhältnisse, nachdem von Baumgarten[6], Walz[15] und A. Fischer[2] versucht worden ist, die bakteride Wirkung des Serums durch rein osmotische Störungen zu erklären. Es ist ja nun ohne Zweifel, dass der Bakterienzerfall im Serum teilweise unter dem Bilde osmotischer Störungen erfolgt; auch lassen selbst die von gegnerischer Seite ganz unbefangen gegebenen Beschreibungen und Abbildungen (vgl. z. B. Rosatzin[16], Radzievski[17]) ganz unzweideutig Plasmolyse und Plasmoptyse erkennen. Aber, wie von Lingelsheim[14] mit Recht betont, sind es nur die ersten Phasen des Prozesses, in denen Uebereinstimmung zwischen den Vorgängen in Salzlösungen und im Blutserum besteht; dann verschärfen sich die Gegensätze immer mehr. Auch muss nochmals daran erinnert werden, dass die osmotischen Störungen nicht gleichbedeutend mit Abtötung sind; es genügt also in vergleichenden Versuchen mit Blutserum und Salzlösungen nicht, sich auf die mikroskopische Untersuchung zu beschränken; unbedingt muss auch die Lebensfähigkeit der so veränderten Formen auf kulturellem Wege geprüft werden. Ein Vergleich zwischen der baktericiden Wirkung von Serum und isotonischer Salzlösung ergiebt aber nach von Lingelsheim ganz unzweideutig, dass die Serumwirkung sich nicht auf osmotische Störungen zurückführen lässt; auch ist der Einwand Baumgartens, dass bei Uebertragung der Mikroben aus dem Serum auf das salzärmere Kulturmaterial massenhaftes Absterben durch Plasmoptyse eintrete, nach Klimoffs[18] Versuchen als widerlegt zu erachten. Ferner hat von Lingelsheim gezeigt, dass die baktericide Wirkung des Serums, weit entfernt durch Salzzusatz oder Einengung der Flüssigkeitsmenge gesteigert zu werden, wie es nach der osmotischen Theorie der Fall sein müsste, durch diese Eingriffe eine erhebliche Einbuße erleidet. Endlich ist durch Hegeler[19] und Trommsdorf[20] erwiesen, dass die baktericide Wirkung des aktiven Serums auch unter Versuchsbedingungen eintritt, wo jede osmotische Störung absolut ausgeschlossen ist. —

III. **Eigenbewegung** findet sich besonders häufig bei Spirillen und Vibrionen, ferner bei vielen Bazillen und bei einigen Kokken und Sar-

einen. Das Vorhandensein oder Fehlen der Eigenbewegung bildet ein sehr konstantes und differential-diagnostisch wichtiges Merkmal. Jedoch hat Preisz[20a] am Bacillus der Pseudotuberkulose der Nagetiere nachgewiesen, dass einzelne Individuen der gleichen Kultur Eigenbewegung besaßen, während andere völlig unbeweglich waren. In zweifelhaften Fällen ist es nicht immer leicht, die Frage zu entscheiden, ob ein gegebenes Bakterium eigenbeweglich ist oder nicht; so war es in den letzten Jahren eine vielumstrittene Frage, ob der Pestbacillus mit Lokomotion begabt sei oder nicht, eine Frage, die jetzt endgiltig in negativem Sinne entschieden ist.

Rätselhaft ist auch jetzt noch die Natur der Beweglichkeit der Tuberkelbazillen bei der Arloing und Courmoutschen Serumdiagnose der Tuberkulose; während Bendix[21] die Frage nach der Natur dieser Bewegung noch offen lässt, gelangt C. Fränkel[22] zu dem Schluss, dass es sich jedenfalls nicht um eine durch Geißeln vermittelte Lokomotion, sondern nur um eine (aus allerdings unbekannten Gründen) außerordentlich gesteigerte »Molekularbewegung« handelt; diese letztere Deutung ist nicht ohne Analogie, da Podwyssotzki und Taranuchin[5] beim Milzbrandbacillus ebenfalls unter außergewöhnlichen Bedingungen (auf Lecithin-Nährboden) eine auffallend starke »Molekularbewegung« des Bacillus innerhalb der Plasmahülle konstatierten.

In solchen zweifelhaften Fällen empfiehlt es sich, die Versuchsbedingungen möglichst zu variieren, und insbesondere die Bakterien bei ihrem Temperaturoptimum und in zusagender Nährlösung (Bouillon) im hängenden Tropfen zu beobachten. Daneben ist natürlich auch der positive Ausfall der Geißelfärbung beweisend; auch hierbei hat man sich indessen vor fehlerhafter Deutung gewisser Bilder (Silberniederschläge!) in acht zu nehmen, wie ja gewisse Autoren auch beim Pestbacillus fälschlicher Weise »Geißeln« nachgewiesen haben wollten.

Art und Intensität der Bewegung ist bei verschiedenen Arten sehr verschieden; neben Ortsveränderung findet sich oft noch Biegung des Bakterienleibes und Drehung um die Längsaxe; daneben, besonders bei Spirillen, Schrauben- und Wirbelbewegungen. Mit dem Alter der Kultur nimmt die Intensität der Bewegung ab; desgleichen verlieren aërobe Bakterien ihre Bewegung bei der Sporulation, während anaërobe auch in sporentragendem Zustand eigenbeweglich bleiben können. —

Gabritschewsky[23] hat die Geschwindigkeit der Fortbewegung in Kulturen bei verschiedenen Arten vergleichend zu bestimmen gesucht und fand auf diese Weise Werte bis 6 mm pro Stunde. Wohl zu unterscheiden von diesem Fortkriechen in einer Richtung ist die wirkliche Geschwindigkeit bei der schwärmenden Bewegung im hängenden Tropfen; dieselbe erreicht viel höhere Werte und geht sicher, z. B. bei Cholerabazillen bis 0,1—0,2 mm per Sekunde. Gabritschewsky bespricht auch die Möglichkeit, bestimmte Bakterien, dank ihrer größeren Eigenbeweglichkeit, aus Gemischen herauszuzüchten; praktische Anwendung hat dies z. B. in der Peptonwasser-Vorkultur der Cholerabazillen aus Faeces erlangt, sowie auch in der ursprünglichen Kochschen Methode, wobei eine geringe Menge Cholerastuhl auf bouillongetränkte Leinwand gebracht wurde und die Cholerabazillen sich nach einigen Stunden in der Peripherie in Reinkultur vorfanden.

Bei obligat aëroben Bakterien ist die Anwesenheit freien Sauerstoffs notwendige Vorbedingung zum Zustandekommen der Eigenbewegung; jedoch sind verschiedene Bakterienarten auf sehr verschiedene optimale

Sauerstoffspannungen abgestimmt, wie sich durch ENGELMANNS[24] »Bakterienmethode« und durch BEIJERINCKS[25] »Atmungsfiguren« zeigen läßt; das große Sauerstoffbedürfnis und dadurch bedingte Oberflächenwachstum des Choleravibrio wird in der Peptonwasserkultur praktisch zur Diagnose verwertet. — Auf ungünstigem Nährsubstrat bleibt die Eigenbewegung aus; auch kann sie durch Geißelplasmolyse, Gifte (0,1 % Karbolsäure) und Kälte sistiert werden. Temperatur-Grenzen und -Optimum fallen meist mit den später zu besprechenden Werten, die für das Wachstum gelten, zusammen.

Eine auffallende Ausnahme hiervon konstatierten MIRONESCO und GÜNTHER[26] an einem aus Milch gezüchteten, ungemein typhusähnlichen Bacillus; derselbe zeigte bei 10° und 23° lebhafte Eigenbewegung, erwies sich dagegen oberhalb 34° als vollständig unbeweglich, obwohl im übrigen das Wachstum bei Bruttemperatur sogar etwas üppiger war.

Eine andere Inkongruenz zwischen optimalen Bedingungen des Wachstums und der Eigenbewegung ist von SCHOTTELIUS und WASSERZUG[27] für den Prodigiosus konstatiert, indem sie denselben besonders bei saurer Reaktion beweglich fanden, die ihm sonst nicht gerade förderlich ist; indessen ist diese Ausnahme vielleicht nur scheinbar und erklärt sich durch das Ausbleiben der Schleimbildung bei saurer Reaktion.

Viele chemische Stoffe üben einen bewegungsrichtenden Einfluss aus, indem die Bakterien entweder zu dem Orte der höheren Konzentration angezogen (positive Chemotaxis) oder von demselben abgestossen werden (negative Chemotaxis). In positivem Sinne wirken unter anorganischen Körpern besonders Kaliumsalze, unter organischen besonders Pepton; negativ chemotaktisch wirken starke Säuren und Alkalien, sowie stark konzentrierte Salzlösungen. Im allgemeinen sind es die für die Bakterien günstigen Nährstoffe, die positiv chemotaktisch wirken, während schädliche Momente meist eine abstoßende Wirkung ausüben. Doch trifft diese teleologische Auffassung keineswegs durchgängig zu; insbesondere kommt dem Glycerin, das ein trefflicher Nährstoff für Bakterien ist, keinerlei chemotaktische Wirkung zu, während andererseits starke Gifte wie 0,5 ‰ Sublimatlösung, oft keine repulsive Wirkung äußern. Auch verhalten sich die verschiedenen Bakterienarten der gleichen Substanz gegenüber in sehr differenter Weise. — Näheres über Chemotaxis und verwandte Erscheinungen bei PFEFFER[28] und in FLÜGGES »Mikroorganismen« 3. Aufl., Bd. I, S. 160 ff.

Beim Leben der pathogenen Mikroben im infizierten Organismus spielt die Chemotaxis wahrscheinlich eine große Rolle, so z. B. bei der Ansiedlung von Bakterien an gewissen Prädilektionsstellen, in bestimmten Geweben etc. —

ALI-COHEN[29] versuchte, jedoch ohne sonderlichen praktischen Erfolg, die Chemotaxis zur Isolierung bestimmter pathogener Bakterien aus Gemischen, unter anderem zur Choleradiagnose, zu verwenden.

LORTET[29a] fand, dass bewegliche Bakterien unter dem Einfluss eines Induktionsstroms sich mit ihrer Längsaxe in die Stromrichtung einstellen, wobei ihre Eigenbewegung fast völlig sistiert wird, aber nach dem Aufhören des Stromes sofort wieder beginnt; unbewegliche und tote Bakterien zeigen das Phänomen nicht. Dagegen ist der bewegungsrichtende Einfluss des konstanten galvanischen Stromes rein physikalischer Natur und wird ebenso wie bei Bakterien auch an unorganisierten kleinsten Körperchen beobachtet (BILL[29b]).

IV. **Lichtentwickelung** findet sich insbesondere bei gewissen Bakterien des Meerwassers (die am Zustandekommen des Meerleuchtens beteiligt sind); differential-diagnostisch interessant ist das von DUNBAR und KUTSCHER[30] beschriebene Leuchten choleraähnlicher Wasservibrionen, während die seinerzeit von RUMPEL[31] behauptete künstliche Heranzüchtung leuchtender Kulturen des echten Choleravibrios auf einem Irrtum beruht. — Näheres in FLÜGGES »Mikroorganismen«. 3. Aufl. S. 165 ff.

V. Das **spezifische Gewicht** der Kulturmasse der Bakterien ist zuerst von RUBNER[32] nach pyknometrischer Methode durch Wägung von mit der Kulturmasse erfüllten Kapillarröhrchen bestimmt worden und fand sich durchgängig größer als 1. Dies war von vornherein zu erwarten, nachdem schon durch BOLTON[33] bekannt geworden, dass unbewegliche Bakterien in ruhendem Wasser sich langsam absetzen. Die RUBNERsche Methode bestimmt jedoch nicht eigentlich das spezifische Gewicht der Bakterienleiber selbst, sondern dasjenige der ganzen Kulturmasse plus Interzellularsubstanz, Detritus etc.; diese Fehlerquelle suchte ALMQVIST[34] zu vermeiden, indem er Bakterien in passenden Emulsionsflüssigkeiten (NaJ-Lösungen) von bekanntem spezifischen Gewicht zentrifugierte; war das spezifische Gewicht der Bakterien gleich dem der Emulsionsflüssigkeit, so blieb die Bildung eines Bodensatzes aus. Auf diese Weise gelang auch der Nachweis, dass die Sporen (des Heubacillus) schwerer sind als die vegetativen Formen. Wegen der Verschiedenheit des spezifischen Gewichts lassen sich verschiedene Bakterienarten durch Zentrifugierung von einander trennen (KRZYZONOWSKA[35]). Diese Autorin sowie ZIKES[36] fanden ferner, dass die Sedimentierung durch Zusatz feiner Pulver (Infusorienerde, Tierkohle etc.) bedeutend vervollkommnet werden kann; viele (besonders bewegliche) Bakterien, die sonst leicht der Beobachtung entgehen, lassen sich auf diese Weise in Flüssigkeiten nachweisen; die Sedimentierung wird um so vollständiger, je langsamer sie erfolgt. — Einen anderen Kunstgriff zur Beschleunigung der Sedimentierung wandte STRASBURGER[37] mit Erfolg an, indem er durch Alkoholzusatz das spezifische Gewicht der zu zentrifugierenden Flüssigkeit verringerte.

Litteratur.

Lichtverhältnisse. [1] KLETT, ref. Baumgartens Jahresber., 1894, S. 128, 130. — [2] A. FISCHER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35, S. 37, 1900. — [3] AMANN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, S. 775, 1893. — [4] GÜNTHER, Einführung in d. Studium d. Bakteriologie, 3. Aufl., S. 74.

Osmotische Verhältnisse (Plasmolyse und Plasmoptyse). [5] PODWYSSOTZKI & TARANUCHIN, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, S. 158 f. — [6] BAUMGARTEN, Orig.-Referat: Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, S. 387, 1900. — [7] A. FISCHER, Ber. d. Kgl. sächs. Gesellschaft d. Wissensch., Math.-phys. Cl., 1891, S. 62. — [8] A. NEISSER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 4, S. 165. — [9] M. FICKER, ebd., Bd. 29, 1898. — [10] BUCHNER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 4, S. 353, 1888. — [11] PFUHL, ebd., Bd. 4, S. 769, 1888. — [12] A. FISCHER, Untersuchungen üb. Bakterien, Berlin 1894, S. 9 ff. — [13] WLADIMIROFF, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 10, S. 89; Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 7, 524. — [14] VON LINGELSHEIM, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 37, S. 136, 1901. — [14a] EMMERICH & SAIDA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, S. 976, 1900. — [15] WALZ, Orig.-Referat: Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 385, 1900. — [16] ROSATZIN, zitiert nach A. Fischer[2], S. 5. — [17] RADZIEVSKY, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 34, S. 442, 1900; Bd. 37, S. 13, 1901. — [18] KLIMOFF, ebd., Bd. 37, S. 120, 1901. — [19] HEGELER, ebd., Bd. 37, S. 115, 1901. — [20] TROMMSDORF, Arch. f. Hygiene, Bd. 39, S. 31, 1900.

Eigenbewegung. [20a] PREISZ, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1894, Nr. 4. — [21] BENDIX, Deutsche medicin. Wochenschr., 1900, S. 224. — [22] C. FRÄNKEL, Hyg. Rundschau, 1900, S. 632. — [23] GABRITSCHEWSKY, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35, S. 104, 1900. — [24] ENGELMANN, Botan. Zeitung, 1881, S. 441; 1882, S. 338; 1888, S. 696. — [25] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, S. 44, 1894. — [26] MIRO-

NESCO, Hyg. Rundschau, 1899, S. 961. — [27] citiert nach KRUSE in FLÜGGES »Mikroorganismen«, 3. Aufl., Bd. 1, S. 489, 1896. — [28] PFEFFER, Ueber chemotakt. Bewegungen von Bakt. etc. — [29] ALI COHEN, ref. Baumgartens Jahresber., 1893, S. 354. — [29a] LORTET, C. r. de l'acad. d. sc., 1896, I, 892. — [29b] BILL, C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 257, 1899.

Lichtentwicklung. [30] DUNBAR & KUTSCHER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15 (I. Abt.), S. 44, 1894. — [31] RUMPEL, Berliner klin. Wochenschr., 1895.

Spezifisches Gewicht. [32] RUBNER, Archiv f. Hyg., Bd. 11, S. 384. — [33] BOLTON, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1, S. 72, 1886. — [34] ALMQVIST, ebd., Bd. 28, S. 321, 1898. — [35] u. [36] ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, S. 627 f., 1900. — [37] STRASBURGER, Münchener med. Wochenschr., 1900, S. 533.

D. Chemische Beschaffenheit des Zellleibes der pathogenen Bakterien.

I. Quantitative chemische Zusammensetzung.

Als Material zur Analyse verwendet man am besten die von Oberflächenstrichkulturen ohne Verletzung des Substrats vorsichtig abgehobenen Bakterienleiber. NENCKI versuchte, in seinen ältesten analytischen Untersuchungen, die Bakterienleiber aus flüssigen Nährsubstraten durch Koagulation mittels Salzsäurezusatz und Aufkochen zu gewinnen; jedoch mussten eiweißhaltige Nährböden hierbei vermieden werden. Auf praktischere und schonendere Weise könnte man die Bakterienleiber aus Kulturflüssigkeiten durch Zentrifugieren gewinnen.

Die älteren Analysen, welche ohne genaue Angabe und Variierung der Versuchsbedingungen ausgeführt worden waren, haben aus sogleich zu erwähnenden Gründen viel an ihrer Bedeutung verloren; betr. Litteratur und ziffermäßigen Resultate vgl. FLÜGGES »Mikroorganismen« 3. Aufl., Bd. I, S. 97 ff. Als einziges gemeinsames Resultat aller dieser älteren Analysen ergab sich ein sehr bedeutendes Ueberwiegen der stickstoffhaltigen Stoffe (Eiweiß) gegenüber den stickstofffreien Substanzen (während bei den Schimmelpilzen das Verhältnis gerade umgekehrt ist). Im übrigen aber bestanden zwischen den Analysen verschiedener Spaltpilze, ja selbst zwischen verschiedenen Analysen des gleichen Bakteriums, ganz ungeheure Differenzen, wie sie sonst, zumal bei so nahe verwandten Lebewesen, nicht bekannt sind. Erst die grundlegenden Untersuchungen CRAMERS[1] haben Licht in diese Verhältnisse gebracht; es ist dadurch erwiesen, dass »von einer typischen Zusammensetzung der Bakterien in dem Sinne, wie sie für höher organisierte Wesen bekannt ist, nicht die Rede sein kann, sondern dass dieselbe in hohem Maße selbst bei einem und demselben Bacillus schwankt, indem sie bis zu einem gewissen Grade ganz von der Zusammensetzung des Nährmaterials abhängt.«

An einer Reihe von Bakterien (Choleravibrio, Pfeiffers Kapselbacillus, Friedländers Pneumoniebacillus, Rhinosklerusbacillus, Prodigiosus) erwies CRAMER, dass der Gehalt des Bakterienleibes an Trockensubstanz, Asche, Eiweißkörpern und stickstofffreien Stoffen von dem des Nährsubstrats abhängt und sich mit dem letzteren in gleichem Sinne ändert. So ergab z. B. der Choleravibrio bei Züchtung in gewöhnlicher 1% iger DAMENscher Sodabouillon nur 8% Asche (auf Trockensubstanz bezogen), während sein Aschegehalt bei Züchtung in salzreicheren Medien bis auf 30% stieg; ferner war auch das quantitative Verhältnis der einzelnen Aschenbestandteile unter einander durchaus parallel

dem Verhalten des Nährmediums, so dass z. B. aus den mit NaCl oder Phosphaten künstlich versetzten Nährlösungen entsprechend Kulturen mit sehr chlor- und phosphatreichen Aschen heranwuchsen. Desgleichen betrug der Eiweißgehalt des Choleravibrio in Bouillon 65 % der Trockensubstanz, während er in der rein mineralischen USCHINSKYschen Nährlösung nur 45 % betrug. Diese Ergebnisse wurden von LYONS[2], mit besonderer Berücksichtigung der stickstofffreien Substanzen, vollauf bestätigt. — Auch das Alter der Kultur und die Wachstumstemperatur haben nach CRAMER einen deutlichen Einfluss auf die quantitative Zusammensetzung des Bakterienleibes; bei Bruttemperatur ist der Trockengehalt, wohl infolge der vermehrten Produktion organischen Materials bei dem üppigeren Wachstum, größer als bei 22°; desgleichen ist der Trockengehalt in jungen Kulturen größer als in alten (was mit den Differenzen im plasmolytischen Verhalten junger und alter Individuen durchaus übereinstimmt!). — Der Eiweißgehalt der Bakterien auf den gewöhnlichen festen Nährböden erwies sich, in Uebereinstimmung mit den älteren Forschungsresultaten, als ein sehr hoher, bis 80 % der Trockensubstanz. Der Eiweißgehalt des Bakterienleibes steigt mit zunehmenden Stickstoffgehalt des Nährbodens nicht proportional, sondern langsamer und nur bis zu einem gewissen Punkte, über den hinaus keine weitere Anreicherung möglich ist; ähnliche Verhältnisse gelten auch für die anderen Bestandteile des Zellleibes. Ueppiges Wachstum und hoher Eiweißgehalt brauchen übrigens keineswegs zusammen zu fallen; so ist z. B. auf 5 % Traubenzucker-Agar, verglichen mit zuckerfreiem Agar von gleichem Peptongehalt (1 %), der relative Eiweißgehalt der Kultur geringer, weil, trotz gleichem Stickstoffgehalt im Nährboden, doch für das Einzelindividuum im zuckerhaltigen Agar, wo die geerntete Kultur eine üppigere ist, nur eine geringere Eiweißmenge verfügbar bleibt.

Die Bakterien besitzen also in sehr hohem Grade die Fähigkeit, ihre quantitative chemische Zusammensetzung derjenigen des Nährsubstrats anzupassen; offenbar eine für die Bakterien außerordentlich zweckmäßige Fähigkeit, die sie so recht zu ihrer Rolle im Haushalt der Natur geeignet macht, große Mengen verschiedenartigster Stoffe, die zudem noch während des Zersetzungsprozesses ihre Konzentration und sonstige chemische Beschaffenheit ändern, in kürzester Zeit zu zerlegen; insbesondere kommt diese Anpassungsfähigkeit den fakultativ pathogenen Bakterien zu gute, wenn sie eine so tiefgreifende Veränderung der Lebensbedingungen durchmachen müssen, wie sie der Wechsel vom saprophytischem Leben (z. B. im Wasser) und parasitischer Existenz (z. B. im Darm und in den Körpersäften) notwendig mit sich führt. —

Wenn nun auch die quantitative chemische Zusammensetzung jeder einzelnen Bakterienart in sehr weiten Grenzen variabel ist, so muss doch trotzdem für jede Art eine ganz spezifische chemische Charakteristik angenommen werden; dies ergiebt sich mit Sicherheit aus der konstanten Produktion ganz spezifischer Produkte (Fermente, Gärprodukte, Gifte), auf deren Existenz und absoluten Spezifität ja die ganze Differential-Diagnose und Serumtherapie in der praktischen Bakteriologie beruht (cf. Kapitel: Spezifität). —

Was die Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung der Sporen und vegetativen Formen anbelangt, so ist darüber bei Bakterien nur wenig bekannt; DYRMONT[3] fand beim Milzbrandbacillus den Eiweißgehalt der Sporen weit größer als den der vegetativen Zellen. Bei Schimmelpilzen ist diese Frage von CRAMER[4] sehr gründlich untersucht; hiernach enthalten die Sporen über 60 % Trockensubstanz und fast alles Wasser nur hygroskopisch ge-

bunden; der Kern der Spore scheint ein höchst konzentrierter, wasser- und salzarmer Eiweißkörper zu sein, während die Hülle aus sehr hygroskopischen Extraktivstoffen und Cellulose besteht. Diese Ergebnisse würden, wie noch später auseinander gesetzt werden soll, die hohe Widerstandsfähigkeit der Sporen vollständig erklären. Indessen bleibt es doch zweifelhaft, ob es gestattet ist, diese Ergebnisse, die an Schimmelpilzen gewonnen sind, ohne weiteres auf Bakterien zu übertragen. —

Litteratur.

[1] Cramer, Archiv f. Hygiene, Bd. 12, S. 157; Bd. 13, S. 76; Bd. 16, S. 171; Bd. 22, S. 167; Bd. 28, Nr. 1. — [2] Lyons, ebd.. Bd. 28, S. 30. — [3] Dyrmont, Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 21, S. 309. — [4] Cramer, Archiv f. Hygiene, Bd. 13, S. 71; Bd. 20, S. 197.

II. Die einzelnen chemischen Bestandteile des Zellleibes der pathogenen Bakterien. 1. Eiweißkörper verschiedener (und zum Teil von einer von den gewöhnlichen bekannten Albuminaten durchaus abweichenden) Konstitution wurden von Nencki[1] aus den Milzbrandbazillen, von Brieger[2] aus den Pneumoniebazillen, von Hammerschlag[3] und v. Hofmann[4] aus den Tuberkelbazillen isoliert und chemisch näher charakterisiert.

Th. Weyl[5] gelang es, in seinen Studien zur Chemie des Tuberkelbacillus, Bestandteile der Hülle und des eigentlichen Zellleibes getrennt zur Anschauung zu bringen; die aus dem Zellleib hervorgegangene Substanz, von gallartiger Beschaffenheit, ergab bei Fällung mit Essigsäure einen mucinähnlichen Körper (»Toxomucin«); die aus der Hülle stammende Substanz, in Form weißer Fetzen auftretend, zeichnete sich dadurch aus, dass sie sich erst in konzentrierter Schwefelsäure langsam löste und dass ihr die spezifische Färbbarkeit der Tuberkelbazillen eigen war. — Von Hellmich[6] wurde aus einem Bakterium ein echtes Globulin dargestellt. — Hitzebeständige Proteïne wurden von H. Buchner[7] aus einer großen Reihe saprophytischer und pathogener Bakterien (Eiterkokken, Pyocyaneus, Milzbrandbacillus, Rotzbacillus, Bac. Friedländer) dargestellt; diese Stoffe stammen direkt aus den Bakterienleibern und sind im sterilen Filtrat der Kultur nicht vorhanden; sie wurden aus den Bakterien durch Auflösung in verdünnten Alkalien und Ausfällung mittelst verdünnter Säuren gewonnen. Sie zeigen die bekannten Farbreaktionen der Eiweißkörper und sind löslich in Wasser, verdünnten Alkalien und stärkeren Säuren, unlöslich dagegen in verdünnten Säuren; sie zeigen in ihrem chemischen Verhalten Aehnlichkeit mit den Pflanzenkaseïnen. Sehr bemerkenswert ist ihre Affinität zu den basischen Anilinfarbstoffen, mit denen sie eine chemische Verbindung eingehen, die sich von den ursprünglichen (im Tierkörper eitererregenden) Proteïnen durch ihre Unwirksamkeit im Tierversuch unterscheidet; wahrscheinlich sind es also diese Körper, welche die Färbbarkeit des Bakterienleibes durch basische Anilinfarben bedingen. — Echte Albumine, die bei Erhitzung gerinnen, haben E. Buchner[8] und M. Hahn in ihren Presssäften pathogener Bakterien, den sogenannten »Plasminen«, nachgewiesen. — Hitzeunbeständige Leibessubstanzen von außerordentlich labiler Konstitution sind ferner die zuerst von R. Pfeiffer aus Cholerakulturen, später in gleicher Weise aus Typhus-, Pestkulturen u. s. w. dargestellten sogenannten »primären Toxine«, sowie R. Kochs Tuberculinum R.; diese Substanzen finden an anderer Stelle dieses

Handbuchs ihre Besprechung. Nach Ruppel[81] besteht der Tuberkelbacillus großenteils aus Eiweißkörpern, die dem Chitin oder Keratin nahestehen, daneben noch aus protaminartigen und pseudomucinartigen Substanzen.

2. Nukleïne wurden in Bakterien in einwandfreier Weise nachgewiesen durch Nishimura[9] mittelst Darstellung ihrer Spaltprodukte, der Nukleïnbasen (Xanthin, Guanin, Adenin), ferner aus Bakterien rein dargestellt von Galeotti[10] und ganz neuerdings aus dem Tuberkelbacillus von Bendix[11]; das letztere Nukleoproteïd enthält auch die für die Gruppe der Kerneiweiße charakteristische Pentosengruppe. Der auf diese Weise einwandfrei erbrachte Nachweis von Nukleïnen in Bakterien hat deshalb große theoretische Bedeutung, weil er eine mächtige Stütze für die morphologischen Beweise des Vorhandenseins eines Kerns im Zellleib der Bakterien abgiebt. — Ruppel[81] fand im Tuberkelbacillus Nukleïnsäuren.

3. Kohlehydrate. Echte Cellulose fanden Dzierzgowski und Rekowski[12] in Diphtheriebazillen (bis 28% der Trockensubstanz). Ferner glaubte Hammerschlag[3] in Tuberkelbazillen echte Cellulose nachgewiesen zu haben, ein Befund, den Nishimura[13] nicht bestätigen konnte; dagegen fand letzterer Autor in den Tuberkelbazillen, sowie in Eiterkokken, reichliche Mengen von Hemicellulosen (von der echten Cellulose durch die Löslichkeit in verdünnter Salzsäure und die Inversion beim Kochen mit verdünnten Säuren unterschieden). Neuerdings glaubt Helbing[14], in den Tuberkelbazillen Chitin annehmen zu müssen.

4. Fette und verwandte Substanzen. Fette wurden auf mikrochemischem Wege, durch Behandlung mit Osmiumsäure oder Färbung mit einem Fettfarbstoff (Sudan III), in einer ganzen Reihe von Bakterien nachgewiesen; so von Unna[15] in Lepra- und Tuberkelbazillen, von Shattock[16] in Rotzbazillen, von Delbanco[17] und Sata[18] in Actinomyces, sowie von letzterem Autor in Milzbrandbazillen, Eiterkokken u. s. w., von Dzierzgowski & Rekowski in Diphtheriebazillen[12]. Als weitere mikrochemische Reaktionen für Bakterienfett werden von A. Meyer[19] die Löslichkeit in konzentrierter Chloralhydratlösung und die große Resistenz gegen Eau de Javelle angegeben. Eine genaue chemische Untersuchung des sogenannten Fettes der Tuberkelbazillen durch Aronson[20] ergab, dass es sich um ein echtes Wachs handle, das zu ungefähr 10% der Trockensubstanz des Bacillus vorhanden war. Daneben fanden sich Fettsäuren, die übrigens auch schon in krystallisierter Gestalt aus Tuberkelbazillen-Kulturen durch de Schweinitz & Dorset[21] dargestellt worden waren. Besonders wichtig ist die Beobachtung R. Kochs[23], dass die Hülle der Tuberkelbazillen, welche ihnen die Säurefestigkeit und die große Widerstandsfähigkeit gegen die Resorption verleiht, aus ungesättigten Fettsäuren besteht. Es steht hiernach jetzt außer Zweifel (vgl. folgenden Abschnitt), dass die »Säurefestigkeit« der Tuberkel- und Leprabazillen auf ihrem Fettgehalt beruht; sehr beweisend ist auch der Versuch von Klebs[24], wonach die specifische Färbung an das aus den Tuberkelbazillen mittels Aether extrahierte Fett gebunden ist und andererseits die extrahierten Bazillenleiber selbst ihre Säurefestigkeit verloren haben.

5. Asche. Unter den Aschebestandteilen der Bakterien spielt allgemein die Phosphorsäure eine hervorragende Rolle; ganz besonders ist dies beim Tuberkelbacillus der Fall, wo sie nach de Schweinitz & Dorset[22] über 55% der Asche bildet. — Außerdem sind Kali, Natron, Magnesia, Kalk und Chloride in wechselnden Mengen vorhanden.

Litteratur.

[1] Nencki, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 13, S. 2605. — [2] Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Jahrg. 1891. — [3] Hammerschlag, Centralbl. f. innere Medicin, 1891, Nr. 1. — [4] von Hofmann, Wiener klin. Wochenschr., 1894, S. 712. — [5] Th. Weyl, Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 256. — [6] Hellmich, Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 26, S. 328. — [7] H. Buchner, Berliner klin. Wochenschr., 1890, S. 673 u. 1084. — [8] E. Buchner, München. med. Wochenschr., 1897, Nr. 48. — [8a] Ruppel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 26, 218. — [9] Nishimura, Archiv f. Hyg., Bd. 18, S. 318. — [10] Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 25. — [11] Bendix, Deutsche med. Wochenschr., 1901, S. 18. — [12] Dzierzgowski & Rekowski, Archives des sciences biolog., 1892, p. 167. — [13] Nishimura, Archiv f. Hygiene, Bd. 21, S. 61. — [14] Helbing, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 23. — [15] Unna, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, S. 938, 1897. — [16] Shattock, The Lancet, 1898, May 21. — [17] Delbanco, Münchener med. Wochenschr., 1898, Nr. 2. — [18] Sata, Centralbl. f. allg. Pathologie u. patholog. Anatomie, 1900, S. 97. — [19] A. Meyer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, S. 810, 1901. — [20] Aronson, Berliner klin. Wochenschr., 1898, Nr. 22. — [21] Schweinitz & Dorset, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, S. 209, 1897. — [22] Schweinitz & Dorset, ebd., Bd. 23, S. 993, 1898. — [23] R. Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 14. — [24] Klebs, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, S. 488, 1896.

III. **Mikrochemische Reaktionen und Färbbarkeit*) des Zellleibs.** Von besonderer Wichtigkeit ist die Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen verdünnte Alkalien; da die meisten tierischen Gewebe durch Alkalibehandlung zur Auflösung und zum Verschwinden gebracht werden, so eignet sich dieses Verfahren zur Sichtbarmachung der Bakterien im Gewebe im ungefärbten Zustand (Baumgartens ursprüngliche «Kalimethode« zur Darstellung der Tuberkelbazillen in ungefärbten Schnitten). — Mit Jodlösung färben sich die Bakterien in der Regel blassgelb; nur wenige (z. B. Clostridium butyricum, gewisse Mundbazillen), infolge Gehalt an Stärkekörnchen, blau. —

Bakterien lassen sich mit Farbstoffen von sehr verschiedener chemischer Natur färben; so gelang es Weigert[1], mittelst Hämatoxylin Bakterien isoliert im Gewebe darzustellen, gleichzeitig jedoch auch nachzuweisen, dass gewisse Arten von Bazillen durch Hämatoxylin nicht färbbar sind. Ganz neuerdings werden von Claudius[2] Pflanzenfarbstoffe (Hollunderbeerrot u. s. w.) empfohlen.

Doch sind dies nur vereinzelte Versuche gegenüber der universellen Bedeutung, welche die basischen Anilinfarbstoffe für die Bakterienfärbung erlangt haben. R. Koch[3] erkannte die enorme Affinität der Bakterien zu diesen Farbstoffen und ihre Bedeutung für die augenblickliche Erkennung der Bakterien als solche und für ihre (früher oft sehr schwierige) Unterscheidung von anderen korpuskulären Elementen.

Das Wesen der Färbung ist nicht etwa (woran z. B. Gottstein[4] mit Rücksicht auf die Entfärbung durch Auswaschen mittels Salzlösungen und verdünntem Alkohol dachte) einfach als mechanische Durchtränkung des Bakterienleibes mit dem Farbstoff, wobei letzterer im Plasma gelöst würde, aufzufassen; es handelt sich vielmehr sicherlich um eine chemische Bindung des Farbstoffes im Plasma. Hierfür spricht, dass die Buchnerschen Bakterienproteïne nach Behandlung mit basischen Anilinfarbstoffen ihre Wirkung auf den Tierkörper einbüßen (s. oben S. 65), d. h. mit dem Farbstoff offenbar eine von der ursprünglichen

*) In diesem Kapitel wird die Färbbarkeit nur nach ihrer theoretischen Seite, als mikrochemische Reaktion, betrachtet; betreffs genauer Angabe der einzelnen Färbemethoden und der zu befolgenden Technik muss auf den Abschnitt »Methodik« verwiesen werden.

Substanz scharf unterschiedene chemische Verbindung bilden; ferner hat Knaak[5] nachgewiesen, dass das in den Bakterienleibern gebundene Methylenblau weit schwieriger reduziert wird durch Schwefelwasserstoffwasser oder Argoninlösung) als der in den Zellen und im Präparatgrund befindliche Farbstoff und hierauf sogar eine spezielle Gegenfärbungsmethode von Bakterien im Gewebe gegründet; endlich ist hier die Angabe von Dreyfuss[6] zu erwähnen, wonach Bakterien nach Behandlung mit Natronlauge ihre Färbbarkeit fast ganz verlieren. Offenbar ist jedoch diese chemische Verbindung zwischen Plasma und Farbstoff nur eine lockere, und in guten Lösungsmitteln des Farbstoffes leicht dissoziierbar; mit dieser Annahme stehen alle weiter unten zu besprechenden Thatsachen, betreffend den Einfluss des Lösungsmittels, die Entfärbung u. s. w. in bestem Einklang. Insbesondere ist hier eine Bemerkung Unnas[7] zu erwähnen; die basischen Anilinfarbstoffe (nach Ehrlichs Nomenklatur) sind ihrer chemischen Natur nach nicht etwa Basen, sondern neutrale Salze (z. B. das Fuchsin = salzsaures Rosanilin); sie heißen nur deswegen »basisch«, weil die färbende Komponente (hier das Rosanilin) in dem Salz basischer Natur ist. Nach Unna ist nun der Färbungsprozess keineswegs so zu verstehen, als ob bei der Färbung der Farbstoff in seine beiden Komponenten zerfiele und nur die färbende Komponente mit dem Zellleib sich verbände; schon aus dem Grunde nicht, weil diejenigen Gewebsbestandteile, welche eine spezifische Affinität zu den »basischen Anilinfarbstoffen« haben, nämlich die Zellkerne, ihrer chemischen Natur nach (Reaktion gegen Lackmus) selbst basisch sind. Es tritt vielmehr der ganze Farbstoff mit dem Plasma in eine, den Doppelsalzen vergleichbare, lockere Verbindung ein.

Die Abhängigkeit der Färbung vom Lösungszustand des Farbstoffes zeigt sich in folgenden Thatsachen:

1. Völlig wasserfreie, rein alkoholische Farblösungen färben überhaupt nicht (Günther[8]).

2. Desgleichen geht dem völlig wasserfreien, reinen Alkohol auch jede entfärbende Wirkung ab (Günther[8]), während verdünnter Alkohol energisch entfärbend wirkt. Die Verbindung: Farbstoff + Plasma ist eben in reinem Alkohol offenbar völlig unlöslich.

3. Je vollkommener ein Farbstoff in der Farbflüssigkeit gelöst ist, desto schwächer die Färbkraft; je unvollkommener der Lösungszustand, desto intensiver ist die Färbkraft. Aus der ersten Hälfte dieses Satzes erklärt sich die völlige Unwirksamkeit rein alkoholischer Farblösungen; desgleichen gehört hierher die Wirkung der sog. »farbschwachen« Lösungen, in denen, durch Zusatz stark farbenlösender Stoffe zur Farbflotte, die färbende Wirkung auf gewisse Gewebselemente, bezw. auf gewisse Bakterienarten, (in denen offenbar der Farbstoff besonders fest gebunden wird) beschränkt ist: so vermochte Rindfleisch[9] Tuberkelbazillen in einer mit Salpetersäure angesäuerten Fuchsinlösung isoliert zu färben, desgleichen Ziehl[10] in einer mit Essigsäure angesäuerten Methylviolettlösung; dies ist auch das Prinzip der M. Neisserschen[11] Körnchenfärbung der Diphtheriebazillen in essigsaurer Methylenblaulösung. — Umgekehrt bewirkt Zusatz von Alkali zur Farbflotte, dass der Lösungszustand des Farbstoffs unvollkommener wird, was sich auch äußerlich durch leichte Trübung kundgiebt und bei stärkerem Zusatz bis zur Ausfällung fortschreiten kann, ein Zustand, den Unna (a. a. O. S. 220) sehr passend mit »Schwebefällung« bezeichnet. Farb-Lösungen in »Schwebefällung« besitzen eine ganz besonders intensive Färbkraft (vgl. auch Günther, a. a. O.

S. 96). — Uebrigens ist der begünstigende Einfluss des Alkalizusatzes nicht immer in diesem Sinne aufzufassen (was gleichfalls schon UNNA erkannte); für das LÖFFLERsche alkalische Methylenblau z. B. hat ganz neuerdings MICHAELIS[12] nachgewiesen, dass die Rolle des Alkali rein chemischer Natur ist und auf der Umwandlung des Methylenblau in Methylenazur beruht. —

Die Abhängigkeit der Färbung von der Natur des Bakteriums äußert sich in folgenden Thatsachen:

Es giebt unter den Mikroben leicht- und schwer-färbbare Objekte; zu letzteren gehören die Tuberkel- und Leprabazillen, sowie die Sporen und Geißeln; zu ersteren gehören alle übrigen pathogenen und saprophytischen Bakterien. Der Unterschied besteht darin, dass die leicht färbbaren Objekte ohne weiteres, und meist schon in einem kleinen Bruchteil einer Sekunde, durch wässerige Farblösungen gefärbt werden können, während die schwer färbbaren Objekte zu ihrer Färbung einer gewissen Vorbehandlung oder gewisser Hilfsmomente (Erhitzung, Beizen, zu welch letzteren auch die Zusätze von Anilin, Phenol, Aldehyden zu den Farblösungen zu rechnen) bedürfen. Die schwer färbbaren Objekte sind gleichzeitig auch schwer entfärbbar (insbesondere säurefest), desgleichen sind es diejenigen, welche auch sonst äußeren Einwirkungen (Hitze, Desinfizientien), den größten Widerstand entgegensetzen. Der Grund für den bedeutenden Widerstand, den diese Objekte sowohl gegenüber der Färbung als der Entfärbung bekunden ist in zweierlei verschiedenen Momenten gesucht worden: Annahme einer schwierig permeablen, widerstandsfähigen Hülle einerseits, — Annahme einer besonders gearteten chemischen Beschaffenheit dieser Objekte andererseits. Die letztere Hypothese kommt ausschließlich in Betracht für die Geißeln, deren Substanz offenbar (auch nach ihrem plasmolytischen Verhalten) besonders wasserarm und schwer angreifbar ist; desgleichen für die erste Anlage der Spore, die ja noch von keiner Membran umhüllt ist und die dennoch bereits die spezifische Färbbarkeit und starke Säureresistenz der fertigen Spore hat. Die Annahme einer widerstandsfähigen Hülle ist besonders für den Tuberkelbacillus gemacht worden und hat außerordentlich an Wahrscheinlichkeit gewonnen, nachdem einerseits das Vorhandensein fett- und wachsartiger Körper in der Hülle des Tuberkelbacillus nachgewiesen ist (nach Extraktion dieser Substanzen mit Aether verlieren die Tuberkelbazillen ihre Säurefestigkeit, KLEBS[13]), und nachdem andererseits durch BIENSTOCK[14], GOTTSTEIN[15] u. a. gezeigt worden war, dass künstliche Einfettung (Züchtung auf Butter, Agar) auch solchen Bazillen Säurefestigkeit verleiht, die sie normaler Weise nicht besitzen; hierher gehört auch die Beobachtung GIBIERS[16], dass Bazillen, die normaler Weise nicht säurefest sind (z. B. Milzbrandbazillen), dieselbe Säurefestigkeit, wie sie den Tuberkelbazillen eigen ist, künstlich gewinnen, wenn sie in den flüssigen Kultursubstraten der letzteren gezüchtet werden. — In sehr vielen Fällen werden wohl beide Momente (Hülle und chemisch differentes Plasma) mitwirken, um die Widerstandsfähigkeit der schwer färbbaren Mikroben zu begründen. Eingehende Diskussion über die Bedeutung dieser beiden Faktoren für den Tuberkelbacillus bei UNNA (a. a. O. 96 ff., 153 ff.) —

Sehr bemerkenswert sind die individuellen Differenzen in der Säurefestigkeit, wie sie für den Tuberkelbacillus von ZIEHL[17], EHRLICH[18], E. KLEIN[19] nachgewiesen wurden; nach letzterem Autor finden sich »säureschwache« Individuen insbesondere unter den jüngeren Exemplaren. —

Auch bei den leicht färbbaren Mikroben finden sich Art- und individuelle Differenzen, so färben sich z. B. der Choleravibrio und verwandte Arten am besten mit Fuchsin, weniger gut mit Methylenblau; ganz junge Kulturen des

Pyocyaneus färben sich nach CZAPLEWSKI[20] sehr schlecht mit Methylenblau, ältere weitaus besser. —

Kompliziert sind die Verhältnisse zwischen Färbbarkeit und Degenerationszustand der Bakterien. Völliger Verlust der Färbbarkeit lässt mit Sicherheit auf eingetretenen Tod der Bakterienzelle schließen (KOCH[21]). Jedoch ist es zuweilen schwierig, den Moment des völligen Verlustes der Färbbarkeit zu bestimmen; so verlieren die Degenerationsprodukte der Cholerabazillen bei der Auflösung in der Bauchhöhle des Meerschweinchens (PFEIFFERsches Phänomen) sehr bald die Färbbarkeit mit Methylenblau, während sie sich in verdünntem Karbolfuchsin gut färben (RADZIEVSKI[22]) — Andererseits können abgestorbene Bakterien sehr wohl noch ihre Färbbarkeit bewahrt haben; so fand KITASATO[22a], dass auch abgestorbene Tuberkelbazillen im Auswurf normale Färbung annehmen; so zeigt sich die Färbbarkeit nach RADZIEVSKI beim Colibacillus nach vorsichtiger Abtötung mit Chloroform völlig intakt; das gleiche konnten BAUMGARTEN & BRAEM[23] für Milzbrandbazillen, beim Absterben in destilliertem Wasser, gegenüber der Gentianaviolettfärbung nachweisen: dieselbe konnte bei nachweislich völlig abgestorbenen Kulturen durchaus normal sein, während die GRAMsche Färbung völlig versagte. —

Elektive Färbungen, die bestimmte Arten ausschließlich oder doch ganz besonders rasch und intensiv färben, sind mehrfach beschrieben worden; so von LONDON[24] die Pikrinsäurefärbung des Choleravibrio, der sich unter vielen untersuchten Arten als der einzige dieser Färbung zugängliche erwies; so von UHMA[25] und HOMBERGER[26] für Gonokokken mittels Neutralrot bezw. Kresylechtviolett. Eine ganz besondere Stellung nimmt endlich die GRAMsche Färbung ein, die für die Differentialdiagnose in vielen Fällen von hohem praktischen Wert geworden ist. Jedoch hat sich gezeigt, dass eine ganz scharfe Scheidung der Bakterien in zwei Klassen: »nach GRAM färbbar« und »nach GRAM nicht färbbar« unmöglich ist. Es giebt zwar Bakterien, die gegenüber der GRAMschen Färbung sich unter allen Umständen in dem gleichen Sinne verhalten (so Milzbrandbazillen, Eiterkokken stets in positivem, Cholerabazillen, Gonokokken, Pestbazillen stets in negativem Sinne); aber andererseits giebt es Arten, die sich bald nach GRAM färben, bald nicht; so sind z. B. beim Pyocyaneus nur die jungen Individuen nach GRAM färbbar; ferner nimmt das Bact. coli nach A. SCHMIDT[27] in gewissen Darmabschnitten die GRAMsche Färbung an, während es sich in Kulturen derselben gegenüber stets negativ verhält: eine Beobachtung, die jedoch von JACOBSTHAL[27a] und LEHMANN & NEUMANN[28] nicht bestätigt werden konnte. — NIKITINE[28a] hat den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Gelingen der GRAMschen Färbung studiert; vorgängige Erhitzung oder Aetherextraktion beeinträchtigte die Färbung nicht, wogegen ihr Gelingen durch vorgängige Behandlung mit Säuren oder Alkalien (jedoch bei den einzelnen Substanzen nach sehr verschiedener Einwirkungsdauer) unmöglich gemacht wurde: sehr bemerkenswert ist, dass die so vorbehandelten Bakterien, nach einstündiger Einwirkung LÖFFLERscher Beize, die Fähigkeit wieder erlangten, sich nach GRAM zu färben. — Für die Theorie der GRAMschen Färbung ist besonders hervorzuheben, dass nur Pararosaniline (Gentianaviolett, Methylviolett, Victoriablau) dazu geeignet sind, während Rosaniline (Fuchsin, Methylenblau) kein Resultat geben; über die chemische Differenz dieser beiden Klassen von Farbstoffen vgl. UNNA (a. a. O. S. 194, 218). Der Grund liegt darin, dass die Jodverbindung

der Pararosaniline relativ fest ist, während das Jodrosanilin nur sehr locker gebunden ist. Letztere Verbindung wird bei der nachträglichen Alkoholbehandlung in ihre beiden Bestandteile dissoziiert, wobei das Jod ausgewaschen wird und der Farbstoff im Gewebe zurückbleibt, d. h. das Gewebe gleichmäßig, ohne Differenzierung, gefärbt bleibt. Das Jodpararosanilin aber wird nicht dissoziiert, sondern wird entweder in toto ausgewaschen oder bleibt in toto im Gewebe zurück, je nachdem die Affinität der gefärbten Teile zu diesem komplexen Farbstoff eine geringe (tierische Zellen, nach GRAM nicht färbbare Mikroben) oder eine bedeutende (nach GRAM färbbare Mikroben) ist. Daher erklärt es sich auch, dass die nach GRAM gefärbt bleibenden Teile auch qualitativ, nicht nur der Intensität nach, sich von einfach violett gefärbten unterscheiden (mehr schwarzblau erscheinen); es handelt sich eben nicht mehr um eine Gentianaviolettfärbung, sondern um eine Jodpararosanilinfärbung.

Die differenzierten Färbungen verschiedener Teile des Bakterienleibes (ROMANOWSKY-Färbung, Körnchen-, Kapselfärbung u. s. w.) haben ihres vorwiegend morphologischen Interesses wegen im vorigen Abschnitt ihre Besprechung gefunden.

Färbungen von Bakterien in vivo sind mittelst Methylenblau von ZETTNOW[29] und NAKANISHI[30] (von letzterem mittelst besonderer Methode, durch Aufnahme des in dünner Schicht am Objektträger angetrockneten Farbstoffs) an großen Spirillen und Cholerabazillen ausgeführt; trotz intensiver Farbstoffaufnahme bleiben die Mikroben lange lebend und sogar intensiv beweglich; desgleichen fand HEHEWERTH[31] Bac. typhii und Bact. coli in wässeriger Gentianaviolettlösung noch nach 10 Minuten lebend, in Ehrlichschen Anilinwassergentianaviolett dagegen schon nach $^1/_4$ Minute abgetötet. In feuchtem Zustande haben ferner A. KLEIN[32] und MARX[33] Bakterien und Sporen gefärbt und fanden, dass die Mikroben in feuchtem Zustand viel leichter färbbar (sogar Sporen und Tuberkelbazillen) sind als in trockener Schicht; dem entspricht allerdings auch eine um so leichtere Entfärbung. — Diese Färbungen haben deshalb besonderen Wert, weil die durch sie erschlossenen Strukturverhältnisse der Mikroben sicher auf die lebende Zelle zu beziehen sind und Artefakte völlig ausgeschlossen erscheinen.

Litteratur.

[1] WEIGERT, zitiert nach UNNA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3. 1888. Litteraturverzeichnis Nr. 62. — [2] CLAUDIUS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, S. 579, 1898. — [3] R. KOCH, COHNS Beitr. z. Biologie d. Pflanzen, Bd. II, 1877. — [4] GOTTSTEIN, Fortschritte d. Medicin, 1885, Nr. 19. — [5] KNAAK, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 42. — [6] DREYFUSS, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 18, S. 338. — [7] UNNA, cf. [1]. — [8] GÜNTHER, Einführung in d. Studium d. Bakt., 3. Aufl., S. 90. — [9] RINDFLEISCH, Sitzungsber. d. Würzburger med.-phys. Gesellsch., 1882, Nr. 8. — [10] ZIEHL, Deutsche med. Wochenschr., 1882, Nr. 33. — [11] M. NEISSER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, S. 443. — [12] MICHAELIS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 768. — [13] KLEBS, ebd., Bd. 20, 488. — [14] BIENSTOCK, Fortschr. d. Medicin, 1886, Nr. 6. — [15] GOTTSTEIN, ebd., Nr. 8. — [16] GIBIER, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 392. 1899. — [17] ZIEHL, Deutsche med. Wochenschr., 1883, S. 62 u. 247. — [18] EHRLICH, ebd., 1882, S. 269; 1883, S. 159. — [19] C. KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, S. 113, 1900. — [20] CZAPLEWSKI, Hyg. Rundschau, 1896, S. 1029. — [21] R. KOCH, Unters. üb. d. Aetiologie d. Wundinfektionskrankheiten, Leipzig 1878, S. 53. — [22] RADZIEVSKI, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 37, S. 13, 1901. — [22a] KITASATO, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, 443. — [23] BAUMGARTEN & BRAEM, Centralbl. f. klin. Med., 1888, Nr. 29. — [24] LONDON, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 839. — [25] UHMA, Archiv f. Dermatologie u. Syph., Bd. 50, Heft 2. — [26] HOMBERGER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, S. 533. — [27] A. SCHMIDT, Wiener klin. Wochenschr., 1892, S. 643. —

[27a] Jaborsthal, Hyg. Rundschau, 1897, S. 849. — [28] Lehmann & Neumann, Hyg. Rundschau 1897, 1180. — [28a] Nikitine, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, S. 783. — [29] Zettnow, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., Bd. 24. S. 72, 1897. — [30] Nakanishi, Münchener med. Wochenschr., 1900, Nr. 6. — [31] Hehewerth, Arch. f. Hyg., Bd. 39, S. 322. — [32] A. Klein, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 376, 1899; Bd. 27, 834, 1900. — [33] Marx, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, S. 11, 1901.

E. Die wichtigsten Lebensbedingungen der pathogenen Bakterien.

(Verhalten zur Temperatur und zum Sauerstoff.)

I. **Temperaturverhältnisse.** Nur innerhalb einer bestimmten Temperaturbreite ist aktives Leben und Wachstum der pathogenen Bakterien möglich; bei Annäherung an die Grenzen werden zuerst gewisse Funktionen behindert; (so verliert z. B. der Bac. prodigiosus bei Brüttemperatur die Fähigkeit der Farbstoffentwicklung, — so verliert andererseits der Milzbrandbacillus im Froschkörper bei niedrigen Temperaturen seine krankheitserregenden Eigenschaften, während er sie bei 37° auch in diesem Medium ausübt, — so verlangsamt sich und sistiert endlich völlig die Eigenbewegung der Bakterien bei Temperaturerniedrigung); — werden die Grenzwerte überschritten, so sistiert das Leben völlig. Das weitere Schicksal eines unter solche außergewöhnliche Bedingungen gebrachten Bakteriums ist nun aber völlig verschieden, je nachdem es sich unter dem Temperaturminimum oder über dem Temperaturmaximum befindet. Im ersten Falle kann das Bakterium sehr lange Zeit (viele Tage und oft sogar Monate und Jahre) im Zustand latenten Lebens verharren, d. h. ohne irgend ein Zeichen seines Lebens zu geben, seine Artcharakteristik und seine sämtlichen Eigenschaften bewahren, und später, wenn wieder unter günstige Temperatur- und Ernährungsverhältnisse gebracht, aufs neue mit ungeschwächter Kraft wuchern und seine sämtlichen Lebensäußerungen entfalten. Da auch die pathogenen Eigenschaften und die Virulenz der Bakterien unter diesen Verhältnissen lange Zeit völlig erhalten bleibt, so ist dieser Zustand des latenten Lebens, in dem ein pathogenes Bakterium lange Zeit scheinbar unschädlich und völlig unerkannt zubringen kann, um dann jederzeit im geeigneten Augenblick aufs neue zu verderblicher krankheitserregender Wirkung hervorzubrechen, von größter praktischer Bedeutung. Selbst gegen hohe Kältegrade sind pathogene Bakterien relativ unempfindlich, worüber man mehr nachsehen möge beim Kapitel »Absterbebedingungen« im Abschnitt »Desinfektion«. — Ganz anders wenn das Temperaturmaximum überschritten wird; hier tritt nicht eine einfache Hemmung des Lebensprozesses ein, sondern es zeigt sich ganz unverkennbar eine deletäre Wirkung, die sehr bald (selbst nach Ueberschreitung des Grenzwerts um wenige Grade schon in Stunden) zur definitiven Abtötung führt; betreffs der schädigenden Wirkung dieser höheren Temperaturgrade, vergleiche wiederum unter »Absterbebedingungen«. — Innerhalb des zwischen beiden Grenzwerten gelegenen Temperaturbereichs existirt ein Optimum, bei welchem die intensivste Vermehrung und kraftvollste Entfaltung aller Lebensäußerungen stattfindet; in der Regel ist das Optimum dem oberen Grenzwert viel näher benachbart als dem unteren. — Vorausgesetzt ist dabei, dass die Bakterien sich auch im übrigen unter günstigen Lebensbedingungen befinden, insbesondere, dass ihnen reichlich Nährstoffe zur

Verfügung stehen; ist dies nicht der Fall, (vgl. S. 82 über Bakterien im Hungerzustand), so vermögen sich die Bakterien nur im latenten Leben, bei niedrigen Temperaturen, lebensfähig zu erhalten, und jede Temperatursteigerung, auch innerhalb des Bereichs, in dem sonst normales Wachstum stattfindet, beschleunigt nur um so mehr das Absterben. — Den besten Beweis für dieses Verhalten der Bakterien gegenüber den Temperaturverhältnissen geben die quantitativen Bestimmungen des Keimgehalts der Kulturen und der Geschwindigkeit der Entwickelung unter verschiedenen Bedingungen (vgl. Kap. I dieses Abschnitts).

Die Erklärung für die Wirkungsweise der Temperatur liegt in folgendem. Wie bei allen anderen Lebewesen, so ist auch bei den pathogenen Bakterien der Lebensprozess verursacht durch einen beständig vor sich gehenden chemischen Spaltungsprozess des lebenden Plasma, durch den das hochkomplizierte äußerst labile Molekül, unter Sättigung stärkerer Affinitäten und Freiwerden von Energie, in einfachere, fester gebundene Teilstücke zerfällt. Dieser Selbstzersetzungsprozess (auch als intramolekulare Atmung bezeichnet, weil als sein Endprodukt ausnahmslos CO_2 auftritt), ist in der Labilität des lebenden Plasma selbst begründet und geht (ganz wie die Zersetzung eines Explosivstoffs) scheinbar spontan vor sich; in Wirklichkeit ist er bedingt durch die Wärmeschwingungen, die aus dem umgebenden Medium sich dem lebenden Molekül mitteilen und oberhalb eines bestimmten Temperaturgrades eine solche Intensität annehmen, dass die chemischen Bindungen (die ja ohnehin in einem so komplizierten Molekül locker genug sind) nicht mehr ausreichen und das Molekül zerfällt. Unterhalb dieses Temperaturgrades bleibt der Bestand des Moleküls dauernd erhalten, aber es findet natürlich auch keine Energieabgabe, d. h. keine Lebensäußerung statt; das Leben ist latent und in diesem Zustand sehr lange haltbar. Oberhalb dieses Temperaturminimums wird mit steigender Temperatur der Selbstzersetzungsprozess des lebenden Plasma natürlich immer intensiver und dadurch die Energieabgabe und alle Lebensäußerungen entsprechend gesteigert. Wie aber theoretisch leicht einzusehen, und wie es die Erfahrung an Bakterien im Hungerzustand bestätigt, ist der Lebensprozess an sich rein destruktiver Natur; da alle Energie aus der Selbstzersetzung der lebenden Moleküle selbst erzeugt wird, so muss notgedrungen mit der völligen Zerstörung des lebenden Plasmas auch jene Energiequelle und damit das Leben überhaupt erlöschen — wenn kein Ersatz des Plasma erfolgt; und zwar um so schneller, je intensiver der Lebensprozess selbst vor sich ging. Daher sterben Bakterien, denen keine Nährstoffe zu Gebote stehen, bei jeder Temperatur oberhalb des Minimums ab und zwar um so rascher, je höher die Temperatur. Anders liegt die Sache bei günstiger Ernährung der Mikroben, wo sich das lebende Plasma durch Assimilation geeigneter Nährstoffe stets aufs neue regenerieren kann. Die Intensität dieses Regenerationsprozesses wird gleichfalls mit zunehmender Temperatur gesteigert; offenbar kann derselbe aber von einem bestimmten Temperaturgrad ab nicht mehr mit der Zersetzung gleichen Schritt halten; daher werden oberhalb dieses Temperaturgrades, der das Optimum darstellt, die Bedingungen für das Leben wieder ungünstiger und bald tritt durch völliges Ueberhandnehmen des Selbstzersetzungsprozesses völlige Zerstörung ein.

Das Verhältnis von Temperatur und Ernährung zum lebenden Plasma lässt sich also kurz in dem Sinne formulieren, dass die Wärme der eigentliche Träger, die Ernährung aber der beständige Erhalter und Erneuerer des Lebensprozesses ist. Gegenüber diesen beiden fundamentalen Faktoren ist der Einfluss des Sauerstoffs mehr sekundärer Art, wie im folgenden Paragraph zu besprechen. —

Ein ganz abweichendes Verhalten gegenüber der Temperatur zeigen die echten Dauerformen der Bakterien, die Sporen. In diesem Gebilde befindet sich das Leben ebenfalls im latenten Zustand, und zwar unabhängig von den Temperaturverhältnissen, indem durch außerordentliche Konzentration der Leibessubstanz die Labilität des lebenden Plasmas beseitigt oder doch auf ein Minimum herabgesetzt ist und damit die Möglichkeit eines latenten Lebens ohne jede Energieabgabe und Nahrungsaufnahme bei den verschiedensten Temperaturen gegeben ist; erst bei sehr hoch gelegenen Temperaturen (100° und darüber) tritt Schädigung und Vernichtung der Sporen ein, worüber vgl. mehr unter »Absterbebedingungen«.

Der Temperaturbereich, innerhalb dessen die pathogenen Bakterien zu wuchern vermögen, und insbesondere das Wachstumsoptimum sind natürlich durch die normale Körpertemperatur des Organismus, dem sich die pathogenen Bakterien angepasst haben, bestimmt; das Optimum liegt meist bei 37°, das zulässige Maximum überschreitet selten 42°. Als interessante Abweichungen sind zu zitieren: der Pestbacillus, dessen Optimum entschieden näher an 30° liegt und der schon wenig oberhalb 37° Störungen des Wachstums aufweist; andererseits der Bacillus der Säugetiertuberkulose, dessen Optimum etwas oberhalb 37° (bis 38°) gelegen ist; der Bacillus der Hühnertuberkulose, entsprechend seiner Anpassung an die höhere Bluttemperatur des Vogelkörpers (41,6—42,5°), zeigt ein Optimum von 37—43° und gedeiht noch bei 45°, während die oberste zulässige Grenze für den Bacillus der Säugetiertuberkulose etwa 41° darstellt. Praktische Bedeutung hat die Empfindlichkeit des Gonococcus gegen höhere Temperaturgrade (über 38,5°), als sich dadurch die günstige Beeinflussung ja Heilung mancher Gonorrhoe durch interkurrentes hohes Fieber erklärt. (Ghon & Schlagenhaufer[1], Abutkow[1a]) — Bedeutend größere Artverschiedenheiten zeigen sich im Verhalten des Temperaturminimums; diejenigen Mikroben, welche der parasitischen Existenz am innigsten angepasst sind und deshalb auch der künstlichen Züchtung größere Schwierigkeiten entgegensetzen, gedeihen nur bei Bruttemperatur; so der Bacillus der Säugetiertuberkulose nicht unter 29°, der Bacillus der Hühnertuberkulose nicht unter 35°, der Gonococcus und Meningococcus nicht unter etwa 30°, der Diplococcus pneumoniae meist nicht unter 25°, selten bis 18° herunter. — Anders diejenigen pathogenen Bakterien, die auch in der Außenwelt ihr Dasein zu fristen (oder doch wenigstens sich sehr lange lebensfähig zu erhalten) vermögen; naturgemäß liegt ihr Temperaturminimum tiefer; so beim Cholerabacillus bei etwa 16°, beim Diphteriebacillus bei 20°, beim Tetanusbacillus bei etwa 19°, beim Milzbrandbacillus meist bei 19° (aber auch bis 7° herunter), beim Typhusbacillus bei 9°, beim Staphylcocc. pyogen. aureus bis etwa 6°; besonders interessant ist wieder das Verhalten des Pestbacillus, der, entsprechend der niedrigen Lage seines Temperaturoptimums auch ein ganz auffallend niedriges Minimum aufweist; die deutsche Pestkommission konstatierte noch bei einer Temperatur zwischen 1/2° und 5° deutliches Wachstum. — Ueber Anpassung der pathogenen Mikroben an ursprünglich ihnen fremde und unzuträgliche Temperaturverhältnisse vgl. später unter »Variabilität«. —

Bemerkenswert, und mit den obigen theoretischen Ausführungen durchaus im Einklang, ist der Einfluss der Ernährungsverhältnisse auf die Grenzwerte und das Temperaturoptimum; bei ungünstiger, bezw. den betreffenden Mikroben ungewohnter Ernährung sind die Grenzwerte

enger gesteckt; so gedeiht der Choleravibrio, der auf günstigem Substrat noch bei 16° wuchert, auf Kartoffeln nicht unter 21—22°; so gestattet andrerseits Zugabe von Traubenzucker dem Milchsäurebacillus ein Wachstum bis 42°, während in zuckerfreier Bouillon der obere Grenzwert schon bei 30° liegt (SCHIERBECK[1b]). — Neben der uns hauptsächlich interessirenden Gruppe der pathogenen Bakterien, deren Temperaturoptimum der menschlichen Blutwärme angepasst ist, mögen einige andere Gruppen kurze Erwähnung finden.

Die Wasserbakterien haben ihr Optimum bei etwa 20°, entsprechend ihrem äußeren Medium, und zeigen oft schon bei 30° Entwicklungshemmung; daher sind zu quantitativen Keimbestimmungen im Wasser immer nur Platten bei 22° zu verwenden und Bruttemperatur zu vermeiden, weil bei letzterer viel geringere Werte erhalten werden. Das gleiche gilt von Züchtungen der gewöhnlichen Milchsäurebazillen.

Dann giebt es Bakterien, besonders im Meerwasser und im Boden gefunden (FORSTER[2], FISCHER[3]), die bei 0° intensiv zu wuchern und sogar zu phosphoreszieren vermögen; in der Mitte zwischen diesen und den Wasserbakterien steht BEIJERINCKS[4] Bac. cyaneo-fuscus, dessen Optimum bei 10° liegt und der schon bei 20° nachteilig beeinflusst wird. —

Das andere Extrem stellen die sogenannten thermophilen Bakterien dar, die bis zu 75° hinauf wuchern und, was noch merkwürdiger ist, oft bei gewöhnlicher Temperatur (unterhalb 40—50°) sich überhaupt nicht zu entwickeln vermögen. Pathogene Mikroben gehören dieser Gruppe nicht an, wohl aber einige Toxinbildner (peptonisierende Bakterien der Milch). Dieselben sind mehrfach in heißen Quellen gefunden worden, so von CERTES und GARRIGON[5], KARLINSKI[6], TEICH[7], TSIKLINSKY[8], ferner in gewöhnlichem Flusswasser von MIQUEL[9] (erste Beobachtung über Bakterienwachstum bei exzessiv hohen Temperaturen), VAN TIEGHEM[10], F. COHN[11], MACFADYAN & BLAXALL[12], KEDZIOR[13] (thermophile Cladothrix), OPRESCU[14], MICHAELIS[15]. Die eingehendsten Forschungen, und insbesondere die Feststellung des geradezu universellen Vorkommens dieser Bakterien, besonders im Boden und in tierischen Abgängen (Darminhalt, Faeces, Dünger, Jauche) verdanken wir GLOBIG[16] und L. RABINOWITSCH[17]. Häufig üben diese thermophilen Bakterien sehr intensive Gärwirkungen aus und stehen möglicherweise mit den besonders vom Dünger bekannten sogenannten »spontanen Erhitzungen« in ursächlichem Zusammenhang. —

Die Frage, wie diese bei der Züchtung auf exzessiv hohe Temperaturen angewiesenen Bakterien in der Natur normalerweise fortkommen, ist gleichfalls gelöst; es bieten sich hierfür verschiedene Möglichkeiten dar. Zunächst wies GLOBIG nach, dass in den obersten Bodenschichten durch Insolation, wenigstens zeitweise, sehr hohe Temperaturen (bis über 60°) geschaffen werden; daher sind Bodenproben aus den Tropen viel reicher an thermophilen Bakterien als solche des gemäßigten Klimas. Ferner zeigte RABINOWITSCH, dass viele thermophile Bakterien, die bei Luftzutritt nur über 50° zu wachsen vermochten, unter anaëroben Bedingungen auch bei gewöhnlicher Bruttemperatur (bis 34° herab) gut fortkommen, und so wahrscheinlich ihr Dasein im menschlichen und tierischen Darmkanal fristen.

Endlich existiert eine Gruppe dieser Bakterien, die man als thermotolerante bezeichnen kann, die zwar bei höheren Temperaturen zu wuchern vermögen, aber doch offenkundig ihr Optimum (auch bei aërober Züchtung) bei gewöhnlicher Bruttemperatur haben; SCHILLINGER[18] glaubte sogar, diese Feststellung auf alle thermophilen Arten ausdehnen zu sollen, eine Ansicht,

die jedoch nach Rabinowitsch und Sames[19] (der auch eine thermophile Streptothrix fand) als widerlegt zu erachten ist; es giebt unzweifelhaft neben den thermotoleranten Bakterien auch obligat thermophile Arten, die auf die hohen Temperaturen ausschließlich angewiesen sind. —

Litteratur.

[1] Ghon & Schlagenhaufer, Wien. klin. Wochenschr., 1898, 16. — [1a] Abutkow, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 98. — [1b] Schierbeck, Archiv f. Hyg., Bd. 38, S. 298. — [2] Forster, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 337, 1887; Bd. 12, 431, 1892. — [3] Fischer, ebd., Bd. 4, S. 89, 1888. — [4] Beijerinck, Botan. Zeitung, 1891. — [5] Certes & Garrigon, Comptes rendus de l'acad. d. sc., tome 103, p. 703. — [6] Karlinski, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19, 471, 1896. — [7] Teich, Hyg. Rundschau, 1896, 1094. — [8] Tsiklinsky, Annales de l'Institut Pasteur, 1899, Nr. 10. — [9] Miquel, [10] van Tieghem, [11] F. Cohn, zitiert nach Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl., Bd. I, S. 133 f. — [12] Macfadyan & Blaxall, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 531. — [13] Kedzior, Archiv f. Hyg., Bd. 27, Nr. 4. — [14] Oprescu, ebd., Bd. 33, 164. — [15] Michaelis, ebd., Bd. 36, Nr. 3. — [16] Globig, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 3, 294. — [17] L. Rabinowitsch, ebd., Bd. 20, 154, 1895. — [18] Schillinger, Hyg. Rundschau, 1898, S. 568. — [19] Sames, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 33, 313, 1900 (Litteratur).

II. **Verhalten zum Sauerstoff.** Nach ihrem Verhalten zum Sauerstoff kann man die Bakterien in 3 Klassen einteilen, zu deren jeder auch pathogene Arten gehören:

a) Obligate Aëroben, d. h. solche Bakterien, die, wie höhere Lebewesen nur bei Sauerstoffzutritt zu wachsen vermögen. Hierher gehören von pathogenen Bakterien z. B. der Pestbacillus, der Influenzabacillus, der Diplococcus pneumoniae, der Gonococcus, — von saprophytischen Arten insbesondere viele Wasserbazillen und Farbstoffbildner, sowie die peptonisierenden Bakterien der Kuhmilch (von denen auch einige Toxinbildner). Für die einzelnen Arten ist das Optimum der Sauerstoffspannung sehr verschieden, wie sich sehr anschaulich durch die »Bakterienmethode« Engelmanns[1] und die »Atmungsfiguren« Beijerincks[2] demonstrieren lässt; beide Methoden beruhen darauf, dass die Bakterien, sei es im hängenden Tropfen bei mikroskopischer Betrachtung (Engelmann), sei es in flüssigen Kulturen makroskopisch sichtbar (Beijerinck), sich in einem bestimmten ihrem mehr oder minder großen O_2-Bedürfnis entsprechenden Abstand von der Sauerstoffquelle (bezw. der Kulturoberfläche) halten und so regelmäßige geometrische Figuren (Ringe oder »Bakterienniveaus«) bilden, die sich stets in die Zone der optimalen Sauerstoffspannung einstellen, und ihre Stellung demgemäß bei Aenderung des Sauerstoffgehalts der Luft im Kulturgefäß ändern. Auf O_2-bedürftige Kulturen wirkt beständige Lüftung vorteilhaft ein, wie z. B. Obici[2a] für den Tuberkelbacillus nachwies. — Sinkt der Sauerstoffgehalt unterhalb der optimalen Spannung, so treten zunächst Beeinträchtigungen gewisser Funktionen (Eigenbewegung, Bildung von Farbstoffen und Fermenten) ein; schließlich sistiert der Lebensprozess völlig. Doch scheint es, dass die Bakterien in sauerstoffreien Medium längere Zeit latent leben können, sogar ohne in ihrem äußeren Habitus verändert zu werden; so deutet Bolley[3] seine Beobachtungen über Lebensdauer einer Reihe von Bakterien (darunter insbesondere Milchbazillen, sowie Bac. typhi und Bact. coli) in hermetisch verschlossenen Kulturen, in denen die Mikroben nach 4—5 ½ Jahren entwicklungsfähig und zuweilen in der alten Kultur in ihrer morphologischen Erscheinung völlig unverändert gefunden wurden. — Besonders bemerkens-

wert ist andererseits, dass auch bei den obligat aëroben Bakterien eine hohe Steigerung der Sauerstoffspannuug über das Optimum hinaus schädlich und schließlich völlig entwicklungshemmend wirkt; dies wurde schon von ENGELMANN für Spirillen demonstriert, besonders scharf aber neuerdings von CHUDIAKOW[4] für Bac. subtilis erwiesen; dieser Bacillus wächst zwar noch bei einer Sauerstofftension von 3 Atmosphären, nicht mehr aber bei 4 Atmosphären (wobei zu bemerken ist, dass das rein mechanische Moment des Drucks keinerlei schädigende Wirkung ausübt und nur der Partiardruck des O_2 in Betracht kommt).

b) Fakultative Anaëroben sind Bakterien, die sowohl bei Sauerstoffzutritt als auch bei völliger Abwesenheit dieses Gases zu wachsen vermögen. Hierher gehören namentlich viele pathogene Arten, für die diese Fähigkeit natürlich von höchster Bedeutung ist, da sie im infizierten Organismus häufig in die Lage kommen, bei völliger Abwesenheit von Sauerstoff zu wuchern; so der Milzbrandbacillus, der Typhusbacillus und viele Arten des Bact. coli, der Choleravibrio, die Eiterkokken, die pathogenen Kapselbazillen; von bekannten saprophytischen Arten gehören hierher der Bac. prodigiosus, Milchsäurebazillen, Proteus-Arten etc. — Diese Gruppe nimmt eine mittlere Stellung zwischen den obligaten Aëroben und den sogleich zu besprechenden obligaten Anaëroben ein, wobei gewisse Arten sich mehr dem einen, andere dem entgegengesetzten Extrem annähern. So vermag z. B. der Choleravibrio unter Sauerstoffabschluss nur sehr kümmerlich zu wuchern, weshalb er auch früher sogar für rein aërob angesehen wurde; andere Angehörige dieser Gruppe vermögen nur unter gewissen Bedingungen, nämlich bei Vorhandensein gärfähigen Materials, eine anaërobe Existenz zu führen, — so der Bac. lactis aërogenes ESCHERICH[5], der im Darmkanal des Säuglings eine bedeutsame Rolle spielt; noch andere, wie z. B. der Typhusbacillus und manche Coli-Arten, kommen unter beiden Formen der Existenzbedingungen annähernd gleich gut fort; endlich gedeihen die thermophilen Bakterien von L. RABINOWITSCH[6] bei 40° viel besser unter anaëroben Bedingungen als bei Luftzutritt.

c) Obligate Anaëroben gedeihen nur bei Sauerstoffabschluss (vgl. jedoch weiter unten). Hierher gehören von pathogenen Arten der Tetanus- und Rauschbrandbacillus, sowie die verschiedenen Arten der malignen Oedem- und Pseudo-Oedembazillen; von interessierenden saprophytischen Arten sind insbesondere die bei der Fäulnis beteiligten Mikroben (siehe daselbst) zu nennen. Diese in dem Reiche der Lebewesen einzig dastehende Thatsache des Lebens ohne freien Sauerstoff ist zuerst von PASTEUR[7] entdeckt. Bei ungehindertem Sauerstoffzutritt stellen die obligaten Anaëroben ihre Lebensäußerungen sofort ein (von PASTEUR selbst für die Eigenbewegung nachgewiesen); bei längerer Einwirkung des freien Sauerstoffs erfolgt Abtötung, und zwar nicht allein der vegetativen Formen, sondern auch der Sporen; erstere fand CHUDIAKOW[4] (bei Buttersäurebazillen) nach 4—15stündiger Einwirkung der Luft völlig abgetötet, letztere erst nach 9 Monaten; bei 37° erfolgte die Schädigung weit rascher als bei Zimmertemperatur.

Nun erhebt sich die Frage, ob denn die sogen. obligaten Anaëroben wirklich unter völligem Sauerstoff-Abschluss zu leben vermögen oder ob sie nicht vielleicht doch auf im Nährmedium enthaltene minimale Spuren von O_2 angewiesen sind. Durch die zum Teil außerordentlich exakten Versuche von NENCKI[8], NENCKI & LACHEWICZ[9], BEIJERINCK[10] und KABRHEL[11] ist erwiesen,

dass Anaëroben in Nährmedien und in einer Atmosphäre üppig wachsen können, in welchen Sauerstoff selbst durch die feinsten jetzt bekannten Reagentien nicht mehr nachweisbar ist, in denen z. B. Ferro-ferro-cyanür und reduziertes Hämoglobin unverändert bleibt, in denen reduziertes Indigoblau und Methylenblau (sogar bei Anwesenheit des Reduktionsmittels im Ueberschuss) keine Spur von Reoxydation erkennen lässt, — in denen endlich obligat aërobe Mikroben nach wenigen Zellteilungen zu Grunde gehen. Hiernach ist die Thatsache eines absolut anaëroben Lebens, ohne jede Spur von O_2 (soweit sich das nach dem jetzigen Stande der Chemie überhaupt sagen lässt) einwandsfrei nachgewiesen. Eine andere Frage ist es nun freilich, ob dieser absolute Sauerstoffabschluss für die Anaëroben unumgänglich notwendig sei, oder ob sie nicht ebenso gut (oder vielleicht sogar besser) bei Anwesenheit sehr geringer Sauerstoffmengen zu wuchern vermögen. Diese Möglichkeit ist schon von Gunning[12] betont und von Beijerink[13] insbesondere mit Rücksicht auf die natürlichen Lebensbedingungen der Anaëroben hervorgehoben worden; sollten die Anaëroben nicht bei ihrem Wachstum in Wasser, Schlamm etc. von Zeit zu Zeit durch die sich entwickelnden Gasblasen an die Oberfläche geführt werden, um dort aufs neue eine Sauerstoffreserve für künftiges Wachstum an sich zu nehmen? Auch hier ist durch die Forschungen der neuesten Zeit Klarheit geschaffen; Beijerink[14] wies nach, dass der absolute Sauerstoffabschluss für seine Anaëroben keineswegs das Optimum der Existenzbedingungen darstellte, indem dieselben bei Gegenwart geringer O_2-Mengen weit intensiver wuchsen; Chudiakow[4] erwies sogar an der Hand absolut einwandsfreier Versuche, dass die geringe Sauerstoffmenge von 0,5 %, bei der maligne Oedembazillen und Tetanusbazillen gut gedeihen, sich nicht etwa als indifferentes Gas verhält, sondern im chemischen Stoffwechsel dieser Lebewesen faktisch verbraucht wird. Chudiakow zeigte auch, was übrigens schon Righi[15], Grixoni[15a] und Ferran[15b] für den Tetanusbazillus (aber mit Verlust seiner Virulenz) gelungen war, dass es möglich ist, die Anaëroben bei fortgesetzter Züchtung unter langsam steigendem O_2-Druck an den 10fach höheren Sauerstoffgehalt zu gewöhnen, den sie normaler Weise ertragen; umgekehrt ließ sich die so angepasste Kultur auch wieder an streng anaërobe Verhältnisse zurückgewöhnen. Die Thatsache, dass diese Anpassungen relativ leicht ausführbar waren, lässt darauf schließen, dass ähnliche Vorgänge in der Natur eine große Rolle spielen.

Diese Feststellungen haben den prinzipiellen Gegensatz, der früher zwischen Anaëroben und Aëroben angenommen wurde, beseitigt; die Anaëroben sind Bakterien, die auf eine minimale Sauerstoffspannung abgestimmt sind; sehr nahe stehen ihnen unter den Aëroben die Winogradskyschen[16] roten Schwefelbakterien. Dabei aber ist die Möglichkeit der Existenz in (wenn auch vielleicht in so vollkommenem Grade nur zeitweise) absoluter Anaërobiose gleichfalls sicher festgestellt.

Um die biologische Bedeutung der Anaërobiose zu verstehen, muss man sich die Rolle des Sauerstoffes im Lebensprozess klar machen; hierbei möge an Pflügers[17] Versuche über CO_2-Ausscheidung von Fröschen in reinem Stickstoff erinnert werden, durch welche einwandsfrei die Möglichkeit der Fortdauer des Lebensprozesses bei völligem Sauerstoffabschluss auch für höhere Lebewesen nachgewiesen wurde. Der Sauerstoff spielt eben keineswegs, wie früher öfters irrig angenommen, im Lebensprozess die erste Rolle; das Primäre am Lebensprozess ist nicht eine Oxydation, sondern eine Spaltung (vgl. oben S. 73). Die Rolle des Sauerstoffes, bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl aller Lebewesen, besteht nun darin, dass er mit den durch die intramolekulare Atmung erzeugten

Teilstücken des lebenden Moleküls sich verbindet und dieselben rasch bis zu einfachsten Produkten (H_2O, CO_2) herab verbrennt, wodurch sehr bedeutende Mengen von Energie erzeugt werden. Bei Fehlen des Sauerstoffes und der durch sein Eingreifen erzeugten Energiemengen vermag bei den allermeisten (den aëroben) Lebewesen das Leben mangels Energie nicht dauernd fortgeführt werden. Die zu anaërober Existenz befähigten Spaltpilze aber sind dazu imstande, sei es, dass bei ihnen der primäre Spaltungsprozess so verläuft, dass er an sich genügende Energiemengen zu liefern vermag, — sei es, dass für den Sauerstoff vikariierend andere Energiequellen eintreten. Als solche sind zu nennen Gärthätigkeit und Reduktionsvorgänge. Von der ersteren nahm man sogar früher, nach der von PASTEUR[18] und NÄGELI[18b] verfochtenen Theorie der Gärung, an, dass sie mit der Anaërobiose notwendig verknüpft sei; Anaërobiose sei nur bei gleichzeitiger Entfaltung von Gärthätigkeit möglich — und Gärung sei Leben ohne freien Sauerstoff. Diese PASTEURsche Gärungstheorie ist (wenigstens in ihrer ursprünglichen Fassung) nicht mehr haltbar, nachdem einerseits durch LIBORIUS[19] nachgewiesen ist, dass sowohl obligate wie fakultative Anaëroben (z. B. der Bac. oedemat. maligni, der Tetanusbacillus, der Typhusbacillus) trefflich ohne jede Gärthätigkeit gedeihen können, — und nachdem andererseits für die Gärungsprozesse erwiesen war, dass dieselben keineswegs stets nur unter Luftabschluss zustande kommen und sogar oft durch Sauerstoffzutritt gefördert werden (betr. dieser Verhältnisse, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, vgl. FLÜGGES »Mikroorganismen«, 3. Aufl., Bd. I, S. 268 f.). Für viele Fälle hingegen ist die PASTEURsche Theorie durchaus zutreffend, so z. B. für den Bac. lactis aërogenes ESCHERICH sowie für den Rauschbrandbacillus (TH. SMITH[20]), bei denen die Gärthätigkeit eine unerlässliche Vorbedingung für sein anaërobes Wachstum darstellt. — Die begünstigende Wirkung reduzierender Substanzen im Nährmaterial auf die Entwickelung der Anaëroben wurde von KITASATO & WEYL[21] erkannt; besonders geeignet fanden sie ameisensaures Natron, indigosulfosaures Natron und Eikonogen (Amido- Naphthol- Monosulfosäure); umgekehrt wirkten Oxydationsmittel auf Anaëroben schon in Konzentrationen, die auf aërobe Bakterien keinerlei hemmenden Einfluss hatten. Vgl. ferner unten die Versuche von TRENKMANN[22] über den begünstigenden Einfluss des H_2S und des Na_2S, sogar in offenen Kulturgefäßen. Allgemein bekannt und empfohlen ist ferner der begünstigende Einfluss des Traubenzucker-Zusatzes zum Nährboden; doch machten neuerdings UCKE[23] und v. HIBLER[24] darauf aufmerksam, dass auf zuckerhaltigem Nährboden die Sporenbildung der Anaëroben leidet und eine bedeutende Tendenz zur Bildung von Degenerationsformen und zur Schwächung der Kultur (wahrscheinlich infolge der eintretenden Säuerung) besteht. Für manche Bakterien ist ein Gehalt des Nährbodens an reduktionsfähigem Material unumgängliches Erfordernis für anaërobe Existenz, so für den Bac. prodigiosus, der nach RITTER[25] mit Pepton allein bei Luftabschluss nicht auskommen kann, sondern einer zweiten C-Quelle in Gestalt von Zucker bedarf. Hingegen vermag nach CHUDIAKOW[4] der Tetanusbacillus mit Pepton allein sich genügend zu ernähren. Bei derartigen Versuchen muss man sich vor einer Fehlerquelle hüten, auf die zuerst TH. SMITH[26] hingewiesen hat; der zur Herstellung der Nährböden verwendete Fleischsaft enthält nämlich gewöhnlich Zucker; um ganz zuckerfreie Bouillon zu erhalten, muss man nach SMITHs Vorschlag dieselbe zuerst kurze Zeit durch Bact. coli vergären lassen; noch besser eignet sich hierzu ein von WEISS isolierter Bacillus (zitiert nach RITTER[25]), der ausschließlich den in der Nährlösung enthaltenen Zucker verzehrt und die übrigen Nährstoffe intakt lässt. —

In der Natur und im infizierten Organismus werden die für die anaëroben Bakterien erforderlichen Existenzbedingungen in sehr verschiedener Weise geschaffen. Beim natürlichen Infektionsmodus, z. B. beim Tetanus, gelangen die pathogenen Anaëroben in tiefe Wunden (besonders Stichwunden), wo der Luftsauerstoff keinen Zutritt hat und sie sich ungestört entwickeln können. In der Außenwelt (im Boden, in Fäulnisgemischen u. s. w.) wird den Anaëroben der Weg geebnet meist durch Symbiose mit aëroben Arten.

Schon Pasteur wies darauf hin, wie durch die an der Oberfläche eines Fäulnisgemisches in Form eines Häutchens wuchernden Mikroben der gesamte Sauerstoff der Flüssigkeit verzehrt und jeder weitere Sauerstoffzutritt unmöglich gemacht werde; erst dann beginnen die Anaëroben in der Tiefe ihr Werk; Bienstock[27] bestätigte dies durch exakte Versuche mit Reinkulturen (worüber vgl. mehr unter »Fäulnis«). Ferner ist in den letzten Jahren von Kedrowski[28] und Scholtz[29] nachgewiesen worden, dass auch streng anaërobe Bakterien in flüssigen Nährböden, in offenen Kulturgefäßen, ohne Luftabschluss gezüchtet werden können, wenn sie in der Nährlösung mit beliebigen aëroben Saprophyten zusammen wuchern; selbst langsame beständige Durchleitung von Sauerstoff vermag das Wachstum nicht aufzuhalten; dagegen sistiert das Wachstum bei sehr energischer O_2-Durchleitung (5 Liter per Stunde auf 5 bis 10 cm Nährbouillon!). Nach Scholtz ist hierbei die Sauerstoffverzehrung seitens der Aëroben das einzig Wirksame, da die Art der Aëroben für das Gelingen des Versuches prinzipiell gleichgültig ist und nur insofern in Betracht kommt, als das Resultat um so günstiger, je rascher das Wachstum der betr. Aëroben; bei Symbiose mit Tuberkelbacillus und Actinomyces ist die Entwicklung der Anaëroben am langsamsten und erfolgt zuerst ausschließlich im Innern der Actinomyces-Knöllchen selbst. Kedrowski jedoch glaubt daneben noch eine »Fermentwirkung« annehmen zu müssen, da auch abgetötete Aëroben den Anaëroben den gleichen Dienst leisten; nach Trenkmanns[22] Versuchen über den begünstigenden Einfluss des H_2S bei Züchtung anaërober Bakterien unter Luftzutritt, ist Kedrowskis »Ferment« (das sich zudem bei Bruttemperatur leicht verflüchtigte!) höchst wahrscheinlich identisch mit H_2S. — Aehnlich, wie in diesen Versuchen die Symbiose mit andern Bakterien, können in anderen Fällen die eigenen Stoffwechselprodukte der Anaëroben ihnen den Weg bereiten. Hierher gehören die Beobachtungen von Novy[30], Kitt[31], Braatz[32] über das Wachstum der Anaëroben in Reinkultur in flüssigen Nährmedien bei Luftzutritt; wie Kitt fand, empfiehlt es sich, möglichst große Mengen von Bouillon und eine möglichst reichliche Einsaatmenge zu nehmen; auch soll die Nährlösung möglichst frisch sein, was v. Hibler[24] bei aërober Züchtung des Tetanusbacillus in Hasenblut bestätigen konnte. Der Vorgang ist dabei nach Scholtz[29] in der Weise zu erklären, dass die Anaëroben zuerst im Innern des eingesäten Kulturbröckchens oder ganz am Grunde des großen Kulturgefäßes annähernd vollständige anaërobe Bedingungen finden und dann allmählich mit ihren Stoffwechselprodukten mehr und mehr die Kulturflüssigkeit imprägnieren und so schließlich bis an die Oberfläche hin alle Luft verdrängt haben; so erklärt sich auch, durch Imprägnierung des Nährbodens mit H_2S, das vortreffliche Wachstum der Anaëroben auf dem v. Hiblerschen sauren Gehirnnährboden unter scheinbar aëroben Bedingungen. —

Endlich wird in der Natur den Anaëroben auch ihre oben erwähnte Anpassungsfähigkeit an relativ aërobes Wachstum oft sehr zu statten kommen.

Die direkte Gasatmung der aëroben Bakterien, die ganz wie bei höheren Lebewesen, aus CO_2-Abgabe und Sauerstoffaufnahme besteht, ist gelegentlich von LÜBBERT[33] und in umfangreicher Weise von HESSE[34] untersucht worden. Es ergab sich, dass die Intensität des Gaswechsels der Geschwindigkeit des Wachstums und der Vermehrung parallel geht und bei optimalen Versuchsbedingungen am stärksten ist. Unter gleichen Versuchsbedingungen sind die Resultate bei der gleichen Art konstant; verschiedene Arten dagegen zeigen starke und oft recht charakteristische Verschiedenheiten. Besonders bemerkenswert ist die Thatsache, dass weit mehr O_2 aufgenommen wird, als in der ausgeschiedenen CO_2 erscheint; das Plus an Sauerstoff wird zu plastischen Zwecken verwandt (Aufbau der Bakterienleiber), wie auch daraus hervorgeht, dass die Größe der Sauerstoffretention mit der Intensität der CO_2-Ausscheidung parallel geht und während der Zeit des stärksten Wachstums den höchsten Wert erreicht. — Anaërobe zeigen gleichfalls CO_2-Abscheidung, die aus der »intramolekularen Atmung«, der primären Spaltung des lebendigen Plasma ohne Mitwirkung äußeren O_2 herrührt. — SCHEURLEN[35] machte auf die Möglichkeit aufmerksam, dass die in HESSES Versuchen aufgetretene CO_2-Abscheidung vielleicht nicht von der Atmung der Bakterien herrühre, sondern aus der (zur Neutralisation des Agar) verwendeten Soda (durch saure Stoffwechselprodukte) abgespalten sein könne; nach HESSE[36] ist jedoch die abgeschiedene CO_2-Menge viel größer als diejenige, die aus der Soda stammen könnte; auch wäre SCHEURLENS Annahme in keiner Weise imstande, weder die funktionelle Abhängigkeit des Gaswechsels von der Wachstumsenergie, noch auch die Thatsache der Sauerstoff-Retention zu erklären.

Noch sei hier der von PFEFFER[37] festgestellten bemerkenswerten Erscheinung gedacht, dass farbstoffbildende Bakterien den Sauerstoff locker zu binden vermögen (ähnlich wie das Hämoglobin) und ihn im sauerstofffreien Raum wieder abgeben. Der Träger dieser Erscheinung ist der Farbstoff, der die gleiche Wirkung auch isoliert, im alkoholischen Extrakt, zeigt, während bei farblosen Bakterien ein Gleiches noch nie beobachtet ist. Die Farbstoffbildung, die bisher nur mehr als eine gewisse Luxusproduktion erscheint, erscheint hiernach vielleicht in einem für die Art ungleich zweckmäßigeren Sinne, indem sie vielleicht die Bedeutung hat, dem betr. Bakterium eine stets bereite Sauerstoffreserve zu sichern.

Litteratur.

[1] ENGELMANN, Botan. Zeitung, 1881, 441; 1882, 338; 1888, 696. — [2] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, 837, 1893. — [2a] OBICI, ebd., I. Abt., Bd. 19, Nr. 9/10, 1896. — [3] BOLLEY, ebd., II. Abt., Bd. 6, 33, 1900. — [4] CHUDIAKOW (russisch), ref. ebd., II. Abt., Bd. 4, 389, 1898. — [5] ESCHERICH, Die Darmbakterien des Säuglings, 1885, S. 130. — [6] L. RABINOWITSCH, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 154, 1895. — [7] PASTEUR, Comptes rendus de l'acad. d. sciences, tome 52, 340 & 1260; tome 56; 75; 80. — [8] NENCKI, Ueb. d. Zersetzung d. Gelatine, Bern 1876; Beiträge z. Biologie d. Spaltpilze, 1880; Journ. f. prakt. Chemie, N. F., 19, 337. — [9] NENCKI & LACHEWICZ, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd. 33. — [10] BEIJERINCK, ref. Kochs Jahresber. d. Gärungsorganismen, 1893, 264. — [11] KABRHEL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 555, 1899. — [12] GUNNING, Journ. f. prakt. Chemie, N. F., 16, 17, 20. — [13] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 11, 73, 1892. — [14] BEIJERINCK, ref. ebd., II. Abt., Bd. 6, 341, 1900. — [15] RIGHI, Riforma medica, 1894, 205. — [15a] GRIXONI, ebd., 1895, no. 194—196, 209. — [15b] FERRAN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, S. 28. — [16] WINOGRADSKY, Botan. Zeitung, 1887; Beitr. z. Morphologie u. Physiologie d. Bakt., Leipzig 1887. — [17] PFLÜGER, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd. 10. — [18] PASTEUR, Comptes rendus de l'acad. d. sc., t. 80; Etudes sur la bière, Paris 1876. — [18a] NÄGELI, Theorie der Gärung, München 1879. — [19] LIBORIUS, Zeitschr. f. Hygiene und Infekt., Bd. 1, 115, 1886. — [20] TH. SMITH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 1, 1895. — [21] KITASATO & WEYL, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8, 41; Bd. 9, 17. — [22] TRENK-

mann, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 1038, 1087, 1898. — [23] Ucke, ebd., I. Abt., Bd. 23, 997, 1898. — [24] v. Hibler, ebd., I. Abt., Bd. 25, S. 602 ff., 1899. — [25] Ritter, ebd., II. Abt., Bd. 6, 206, 1900. — [26] Th. Smith, ebd., I. Abt., Bd. 22, 45, 1897. — [27] Bienstock, Archiv f. Hyg., Bd. 36, S. 335. — [28] Kedrowski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 1895. — [29] Scholtz, Zeitschr. f. Hyg., 27, 132, 1898. — [30] Novy, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, 581, 1893. — [31] Kitt, ebd., I. Abt., Bd. 17, 168, 1895. — [32] Braatz, ebd., I. Abt., Bd. 17, 737, 1895. — [33] Lübbert, Biolog. Spaltpilzuntersuchung; der Staphylococc. pyog. aur., 1886, S. 38 ff. — [34] Hesse, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, S. 17, 183; Bd. 25, S. 477, 1897. — [35] Scheurlen, Archiv f. Hyg., Bd. 26, S. 29. — [36] Hesse, ebd., B. 28, 307. — [37] Pfeffer, Ber. d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch., math.-phys. Cl., 1896, 397; ref. Baumgartens Jahresber., 1896, 379.

F. Ernährung der pathogenen Bakterien.

I. Bakterien im Hungerzustand. Nachdem die Betrachtungen des vorhergegangenen Abschnitts (E) zu der Erkenntnis geführt haben, dass der Lebensprozess an sich, durch welchen die zur Entfaltung der Lebensäußerungen erforderlichen Energiemengen erzeugt werden, durchaus destruktiver Natur ist, — auf einer beständigen Zersetzung des lebenden Plasmas beruht —, ergiebt sich von selbst, dass zum dauernden Bestand des Lebens regenerative Vorgänge nötig sind, durch welche das zersetzte lebende Plasma stets erneuert wird; dies geschieht eben durch die Ernährung. Es ist demnach vorauszusehen, dass Bakterien in Abwesenheit von Nährstoffen unter normalen Bedingungen rasch absterben müssen (und zwar um so rapider, je intensiver vorher Leben und Wachstum erfolgte, insbesondere beim Temperaturoptimum) und sich nur dann längere Zeit lebensfähig erhalten können, wenn der Lebensprozess selbst und die Entfaltung von Lebensäußerungen auf Null oder doch auf ein unkenntlich geringes Minimum herabgesunken ist, d. h. im Zustand des latenten Lebens; — sei es, dass es sich um echte Sporen handelt (von denen ja längst bekannt ist, dass sie sehr lange ohne jede Anwesenheit von Nährstoffen ihre Lebensfähigkeit bewahren), sei es, dass vegetative Formen unterhalb des zur Entfaltung ihrer Lebensäußerungen gesteckten Temperaturminimums unthätig verharren. Dieses theoretisch zu erwartende Verhalten der Bakterien im Hungerzustande ist in der That durch Versuche von Ficker[1] und London[2] experimentell bewiesen worden, nachdem bereits früher Gotschlich & Weigang[3] das in Kulturen nach Ueberschreitung der Akme der Entwicklung stattfindende massenhafte Absterben durch Nahrungsmangel erklärt hatten (siehe unten). So fand Ficker an vom Nährsubstrat abgehobenen und in der feuchten Kammer konservierten Choleravibrionen (herrührend von jungen, 24stündigen Agarkulturen), dass bei 37° schon nach 36^h alle Individuen abgestorben waren, während bei 25° völliges Absterben erst nach 10—12 Tagen, bei 11° erst nach 33—42 Tagen und bei 0° erst nach 42—47 Tagen stattfand. Bei Zugabe kleinster Nährstoffmengen hielten sich dieselben Cholerabazillen bei 37° bis 1 Woche. — Außerdem ergaben jedoch diese Versuche noch eine weitere bemerkenswerte Thatsache, die theoretisch nicht vorauszusehen war, nämlich die erheblich höhere Widerstandsfähigkeit älterer Individuen gegen den Hunger. In Londons Versuchen an Milzbrandbazillen und Streptokokken, in denen das Absterben durch Messung des Volumens der (in nichtnährendem Medium, physiologischer NaCl-Lösung oder Wasser) aufgeschwemmten Bakterienmasse festgestellt wurde, zeigte sich das in der Thatsache, dass stets zwei Inanitionsperioden zu unterscheiden waren: eine anfängliche, kurze, nur wenige Tage umfassende Periode, auf die der Hauptteil des Gesamtverlustes

der Bakterienmasse entfiel, — und eine zweite längere (bis 3 Monate), innerhalb welcher nur noch ein sehr geringer weiterer Verlust stattfand. Durch sehr exakt abgestufte Versuche stellte FICKER fest, dass das völlige Absterben von Choleravibrionen bei Brutwärme nach sehr verschiedener Zeit erfolgte, je nachdem dieselben aus einer jungen oder älteren Kultur stammten; so z. B. bei 20—24stündiger Kultur nach 26 und 35^h; bei 48stündiger Kultur zwischen 4 und 5 Tagen, bei 72stündiger Kultur nach 10—12 Tagen, bei 7tägiger Kultur noch nicht nach 50 Tagen! In älteren Kulturen haben offenbar die überlebenden Individuen den neuen Ernährungsbedingungen sich zweckmäßig angepasst, indem sie mit dem nunmehr spärlicher vorhandenen Nährmaterial sparsamer wirtschaften und daher weit länger auszukommen vermögen; das Wesen dieser Anpassung der älteren Individuen kann, nach unseren vorhergegangenen Betrachtungen, in nichts anderem gesucht werden, als in einer Veränderung ihres lebenden Plasmas in dem Sinne, dass die dem Lebensprozess zu Grunde liegenden Zersetzungsvorgänge nunmehr mit geringerer Intensität ablaufen, — d. h. (nach Analogie der zu völliger Latenz des Lebens führenden Sporenbildung) wahrscheinlich im Sinne einer Konzentration der Leibessubstanz (Körnchenbildung u. s. w.), wie sie ja bei der erhöhten Plasmolysierbarkeit älterer Individuen (vgl. S. 56) leicht zustande kommen muss und in der That in älteren Kulturen oft nachgewiesen (aber falsch gedeutet als »Arthrosporen« u. s. w.) ist.

II. **Allgemeines über Ernährung der pathogenen Bakterien.** Entsprechend der chemischen Zusammensetzung des Bakterienleibes, an dem hauptsächlich C, N, H, O, S, P und gewisse Salze Anteil haben, muss auch bei der Regeneration des Plasmas durch die Ernährung für jedes einzelne dieser Elemente Ersatz geschaffen werden. Wenn auch nur ein einziges im Lebensprozess eines Mikroben erforderliches Element in einem (sonst noch so vortrefflich beschaffenen) Nährmedium fehlt, so bleibt selbstverständlich das Wachstum vollständig aus. Jedes Element muss, um zur Ernährung der Mikroben dienen zu können, in Form bestimmter chemischer Verbindungen dargereicht werden, die diesem Zwecke mehr oder minder trefflich dienen, — mit anderen Worten eine verschiedene Nährtüchtigkeit haben. Die Nährtüchtigkeit eines Stoffes hängt sowohl von seiner chemischen Zusammensetzung als auch von der Natur des zu ernährenden Bakteriums ab. Schon mit Rücksicht auf die außerordentlich großen Differenzen bezüglich der Ansprüche an das Nährsubstrat, welche allein unter den pathogenen Bakterien (von den Saprophyten ganz abgesehen!) vorkommen (vgl. weiter unten), ist es ganz aussichtslos, allgemein gültige Beziehungen zwischen Nährtüchtigkeit und chemischer Zusammensetzung eines gegebenen Stoffes aufzustellen. Solche allgemeine Beziehungen, wie sie z. B. von LOEW[4] aufgestellt worden sind, haben sich noch nie behaupten können; so sei nur daran erinnert, dass das oxalsaure Ammonium, welches nach LOEWS Theorie durchaus untauglich zur Ernährung sein soll (wegen der zum Eiweißaufbau ungeeigneten 2 COOH-Gruppen), von PROSKAUER & BECK[5] als vortrefflicher Nährstoff des Tuberkelbacillus erkannt worden ist und für diesen Mikroben sogar ganz für sich allein den ganzen C-Bedarf zu decken vermag.

Abgesehen von den außerordentlich bedeutenden Artdifferenzen der verschiedenen Bakterien, sind es noch die folgenden Momente, die eine Aufstellung solcher allgemeinen Beziehungen unmöglich machen. Erstens ist völlig unbekannt, in welcher Weise bei den Bakterien die Assimilation der

Nährstoffe verläuft und welches das erste Assimilationsprodukt auf dem Wege zum lebenden Eiweiß ist; ganz sicher ist es nicht die Stärke, da sie bei Bakterien, im Gegensatz zu den Zellen höherer Pflanzen, nur ganz ausnahmsweise gefunden wird und also offenbar nur eine untergeordnete Rolle spielt. Zweitens ist vielfältig festgestellt, dass der Nährwert eines Stoffes durch die Anwesenheit anderer gesteigert werden kann, ja dass zuweilen ein Stoff erst bei Gegenwart bestimmter anderer Substanzen nährtüchtig wird und ohne diese letzteren überhaupt unverwendbar bleibt; insbesondere vermag der Tuberkelbacillus erst bei Anwesenheit von Glycerin gewisse andere Stoffe auszunutzen, so z. B. Amidosäuren (Glykokoll, Leucin, Asparogin) und Kohlehydrate (PROSKAUER & BECK[5]), sowie organische Säuren (MAASSEN[6]). Drittens ist es, nach Analogie der bei Schimmelpilzen gemachten Erfahrungen gar nicht ausgeschlossen, dass die Ernährung der Bakterien in verschiedenen Stadien ihrer Entwickelung vielleicht ganz verschiedener Nährstoffe bedarf (insbesondere für die Sporenbildung); auch sei hier auf später (S. 99) zu besprechende Thatsachen hingewiesen, aus denen hervorgeht, dass gewisse Nährstoffe nicht für das Wachstum der betr. Art, sondern nur für die Ausübung gewisser Funktionen unentbehrlich sind, so z. B. Phosphate und Magnesiumsulfat für Produktion gewisser Farbstoffe. Endlich sei daran erinnert, dass nach CRAMER (vgl. S. 64) die Bakterien selbst, in der chemischen Zusammensetzung ihres Zellleibes, sich einer verschiedenen Beschaffenheit des Nährsubstrats in sehr weitgehender Weise anzupassen vermögen und dass demgemäß selbst dieselbe Art sehr verschiedene Ansprüche betreffs ihrer Ernährung stellt. Insbesondere fällt auch die quantitative Ausnutzung der dargebotenen Nährstoffe, je nach der Natur der äußeren Bedingungen, sehr verschieden aus: so fand CRAMER[7], dass der Cholerabacillus den Stickstoff in alkalischer Bouillon sehr vollständig (zu 90 bis 95 %) ausnutzt, während der Stickstoff der eiweißfreien USCHINSKYschen Nährlösung (vgl. weiter unten) nur zu 2—3 % aufgenommen wurde. Ferner erwies CRAMER[7], dass der Grad der quantitativen Ausnutzung eines gegebenen Nährstoffs noch von mehreren anderen Bedingungen abhängt: von Luftzutritt, durch den die Ausnutzung erheblich begünstigt wird, — von dem Mengenverhältnis, in welchem der betr. Nährstoff im Substrat vorhanden ist (indem bei höherem Eiweißgehalt eine relativ viel geringere Ausnutzung stattfindet), — von der Anwesenheit anderer Nährstoffe in demselben Substrat (indem z. B. in Agar mit 5 % Traubenzuckergehalt die Ausnutzung der Eiweißstoffe trotz üppigerer Entwickelung der Kultur, eine viel geringere war als in zuckerfreiem Agar). Auf gewöhnlichem Agar fand CRAMER[7] (beim Pneumoniebacillus, Rhinosklerombacillus, PFEIFFERschen Kapselbacillus) eine Ausnutzung von 4,4—7,5 % der Trockensubstanz des Nährsubstrats; KAPPES[8] fand beim Prodigiosus und Xerosebacillus 12 %. — Uebrigens genügt es nicht, zu bestimmen, wieviel Prozent eines im Substrat vorhandenen Nährstoffs verschwunden, d. h. von den Bakterien verbraucht worden sind; es kommt auch noch sehr darauf an, in welcher Weise und zu welchen Zwecken die aufgenommenen Nährstoffmengen verwendet worden sind; bei scheinbar gleicher prozentischer Ausnutzung des Nährmaterials kann, bei dem gleichen Mikroben unter verschiedenen Bedingungen, doch eine sehr verschiedene Verwendung und damit ein ganz verschiedener Stoffwechsel stattgefunden haben. So fanden ARNAUD & CHARRIN[9], dass der Bac. pyocyaneus bei Wachstum in 5 ‰ Asparaginlösung (wobei übrigens vollständige Ausnutzung des dargebotenen Nährstoffs stattfand), von dem aufgenommenen N nur etwa 4,7 % zum Aufbau der Bakterienleiber verbraucht hatte, während alles übrige in Form N-haltiger Stoffwechselprodukte ausgeschieden war

(darunter allein über 91 % in Form von Ammoniakverbindungen); bei Wachstum auf Gelatine wurde mehr Nährmaterial zu plastischen Zwecken verbraucht und nur etwa 70 % des aufgenommenen Stickstoffs in Form von Ammoniakverbindungen abgeschieden. Ferner ergaben HESSES[10] Versuche über den Gaswechsel der Bakterien, dass das Verhältnis zwischen plastischem Stoffwechsel und Atmung in einer jungen Kultur ganz anders ist als in der alternden; im Jugendzustand überwiegt der plastische Stoffwechsel bedeutend, wie dies ja durch das üppige Wachstum verständlich ist. —

Alle diese Beobachtungen beweisen, wie ungeheuer kompliziert und verschiedenartig sich die Verhältnisse der Ernährung und Assimilation, selbst bei derselben Bakterienart und dem gleichen Nährstoff gegenüber, unter verschiedenen Bedingungen gestalten; an eine einfache Ableitung der Nährtüchtigkeit einer gegebenen Substanz aus ihrer chemischen Beschaffenheit ist also nicht zu denken. Von desto größerem praktischen Werte sind die speziellen an den einzelnen Nährstoffen angestellten Beobachtungen, zu denen wir uns jetzt wenden.

III. **Spezielle Betrachtung der einzelnen Nährstoffe.** Unter den stickstoffhaltigen Nährstoffen nehmen für die pathogenen Bakterien die Eiweißstoffe und ihre nächsten Abkömmlinge den ersten Platz ein, während dieselben für Saprophyten meistens entbehrlich, bisweilen sogar direkt unverwendbar sind. Im einzelnen ergeben sich unter den pathogenen Arten wieder große Verschiedenheiten. Da sind zunächst Arten, die notwendig auf Substanzen des lebenden Organismus, und zwar oft nur einer ganz bestimmten Species, angewiesen sind und für die vorläufig eine Züchtung auf künstlichem Substrat in keiner Weise ermöglicht werden konnte (Recurrenspirillen, Syphilis- und Hundswuterreger). Für einige dieser Arten hat man neuerdings eine künstliche Rein-Züchtung innerhalb des lebenden Organismus erreichen können, durch Züchtung in Kollodiumsäckchen, die in die Bauchhöhle oder das Unterhautzellgewebe empfänglicher Tiere eingebracht wurden und allen diffusilen Stoffen des lebenden Organismus Zutritt gewähren (NOCARDS Züchtung des Erregers der Peripneumonie des Rindes). Andere pathogene Bakterien, obzwar auf künstlichem Substrat gedeihend, sind noch auf eine sehr beschränkte Anzahl von Nährsubstraten, auf nahe Abkömmlinge des lebenden Eiweiß, angewiesen oder finden doch auf anderen Substraten nur ein sehr kümmerliches Fortkommen; so kann sich der Influenzabacillus fast ausschließlich nur auf hämoglobinhaltigem Substrat ernähren (daneben auch auf Eigelbnährböden, NASTJUKOW[11]). Hierbei findet in vielen Fällen eine spezifische Elektion zwischen chemisch nahe verwandten Substanzen statt; so ist z. B. Kaninchenblutserum ein elektiver Nährboden für Pneumokokken (MOSNY[12], DE CHRISTMAS[13], BÉSANÇON & GRIFFON[14]), desgleichen Hasenblutserum für den Tetanusbazillus (v. HIBLER[15]); so ist für sicheres Wachstum des Gonococcus nach WASSERMANN[16] Anwesenheit uncoagulierten Serumalbumins Bedingung, wobei wieder das menschliche Serum einen elektiven Nährboden darstellt (jedoch nicht jedes menschliche Serum gleich gut verwendbar ist und einzelne Sera zuweilen sogar negative Resultate ergeben, SCHOLZ[17], WERTHEIM[18]). Praktische Wichtigkeit hat insbesondere die Herstellung eines elektiven Nährbodens zur Züchtung der Diptheriebazillen, wozu sich nach LÖFFLERS Vorschrift am besten das (mit Traubenzucker versetzte) Kälberserum, nach JOOS[19] noch besser Schweine-, nächstdem Pferdeserum eignet; DEYCKE[20] empfiehlt

zu gleichem Zweck einen künstlich mit Pankreassaft verdauten Alkalialbuminatnährboden. Selbst bei Arten, die sonst nicht sehr anspruchsvoll in ihrer Ernährung sind und auf den verschiedensten einfachen Substraten fortkommen, finden sich solche spezifische Begünstigungen oder Hemmungen durch bestimmte Eiweißkörper; so wächst nach Deycke der Choleravibrio auf Alkalialbuminatnährboden auffallend üppig, während Streptococc. erysipelat. darauf gar nicht fortkommt. Desgleichen wirkt »Nährstoff Heyden« (ein Gemenge verschiedener Albuminosen) spezifisch begünstigend auf das Wachstum von Tuberkelbazillen, wie zuerst Hesse[21] fand und wie dann von Soudern[22], Bronstein[23], Jochmann[24] und C. Fränkel[25] bestätigt wurde.

Hier mag auch der zahlreichen Versuche gedacht werden, durch Verwendung bestimmter Organe oder Organextrakte zur Nährbodenbereitung spezifische Wirkungen auf pathogene Mikroorganismen, und womöglich differentialdiagnostisch verwendbare Verschiedenheiten zwischen verschiedenen Arten zu erreichen. Begünstigende Wirkungen wurden hierbei ziemlich selten konstatiert, so von Cantani[25a] die Wachstumsförderung von Gonokokken, Tuberkel- und Influenzabazillen durch Sperma und Hodensaft des Rindes, so von Römer[26] und Ficker[27] der begünstigende Einfluss des Mucins (ausgestrichene Sputumteilchen) auf die Entwickelung der Tuberkelbazillen; ferner von Ficker[27] und v. Hibler[15] die bedeutende Begünstigung der Tuberkelbazillen und verschiedener Anaëroben auf Gehirnnährböden. Viel häufiger wurden auf solchen Organextraktnährböden Entwickelungshemmung (und zwar verschiedenen Arten gegenüber oft in sehr verschiedener Weise) beobachtet; so von Triolo[28] und Sanarelli[28a] im Mundspeichel, von Ahlström[29], Bernheim[30], Bach[31] in Thränenflüssigkeit, von Heussen[32], Kopp[33], Kotlar[34], Wroblewski[35], Livingood[36], G. Mayer[37] in Nieren-, Thyreoïdea-, Pankreas-, Nebennieren-Milzextrakt-, Gallen- und Speicheldrüsen-Nährböden; häufig wurde hierbei konstatiert, dass der entwickelungshemmende Einfluss beim Kochen der Organnährböden verschwand, — ein Umstand, der diese Erscheinungen den an anderer Stelle dieses Handbuchs zu beschreibenden bakterienfeindlichen Eigenschaften der Körpersäfte annähert.

Nächst den eigentlichen Eiweißkörpern kommen für die Stickstoffernährung der pathogenen Mikroorganismen hauptsächlich Peptone und Leimsubstanzen (beide bekanntlich allgemein in den künstlichen Kulturmedien angewandt) in Betracht. Mit Hilfe der peptonisierenden Fermente (vgl. unten) können auch die Bakterien selbst nicht-diffusible Eiweißstoffe spalten und der Assimilation zugänglich machen. — Sehr bemerkenswert ist nun aber, dass die pathogenen Bakterien, obgleich doch dem eiweißreichen Nährboden des infizierten Organismus angepasst, auch in Nährlösungen zu wachsen vermögen (und oft sogar zu üppiger Entwickelung gelangen), die gar keine Eiweißsubstanzen oder eiweißähnliche Körper enthalten, sondern die den Nährstoff lediglich in Form einfacher, ihrer chemischen Konstitution nach wohl gekannter (und der künstlichen Synthese aus den Elementen zugänglicher) chemischer Verbindungen darbieten. Hierzu eignen sich am besten Amidosäuren und Amide (Leucin, Asparagin), die ja auch integrierende Bestandteile des Eiweißmoleküls sind; insbesondere hat das Asparagin in der sogen. Uschinskyschen[38a] eiweißfreien Nährlösung Verwendung gefunden, in der eine große Anzahl pathogener Mikroorganismen leicht zur Entwickelung zu bringen ist; das ursprüngliche Rezept derselben (1 % milchsaures Ammoniak, 0,34 % Asparagin, 4 % Glycerin, 5 % $NaCl$, 0,1 % K_2HPO_4, 0,02 % $MgSO_4$, 0,01 % $CaCl_2$)

wurde später von C. FRÄNKEL[39] vereinfacht (0,4 % Asparagin, 0,6 % milchsaures Ammoniak, 0,5 % NaCl, 0,2 % K_2HPO_4). — Kreatinin wurde von LÜBBERT[40] als diejenige einfachste Verbindung erkannt, die für den Staphylococc. pyogen. aureus gleichzeitig als C- und N-Quelle dienen kann. — Sorgt man jedoch für eine Deckung des C-Bedarfs aus einer besonderen stickstofflosen Verbindung (vgl. weiter unten), so kann man als N-Quelle noch weit einfachere Verbindungen darreichen. So erzielten PROSKAUER & BECK[5] beim Tuberkelbacillus (nachdem schon KÜHNE[41] denselben in einer kompliziert zusammengesetzten eiweißfreien Nährlösung gezüchtet hatte) Wachstum in folgender einfachster Nährlösung: 0,35 % käufliches Ammoniumkarbonat, 0,15 % Monokaliumphosphat, 0,25 % $MgSO_4$, 1,5 % Glycerin; charakteristisch für die spezifischen Artverschiedenheiten in der Ernährung ist auch die Thatsache, dass viel höhere organische N-haltige Stoffe, die für andere Mikroben trefflich verwendbar sind (Harnstoff und seine Derivate, — die Substitutionsprodukte der Amidosäuren, als Sarkosin, Hippursäure) zur Ernährung des Tuberkelbacillus sich als durchaus untauglich erwiesen. — Ferner gelang es VOGES & PROSKAUER[42], die zahlreichen Arten der Bakterien der hämorrhagischen Septikämie mit Ammonsulfat als einziger N-Quelle zu züchten. — Bisweilen ergaben sich durch solche Züchtungsversuche auf möglichst einfachen Substraten auch differential-diagnostisch verwertbare Momente; so vermag, nach CAPALDI & PROSKAUER[43], Bact. coli in eiweißfreier Lösung trefflich zu wachsen, während der Typhusbacillus nur kümmerlich darin gedeiht; dagegen findet der letztere besonders gute Ernährungsbedingungen in einer Lösung von 2 % Pepton. Witte mit 1,1—0,2 % Mannit, und kommt darin sogar rascher fort als Bact. coli. — Cyanverbindungen und Nitrate sind als Nährstoffe für Bakterien absolut unverwendbar.

Was die stickstofffreien Nährstoffe anbelangt, so ist schon erwähnt, dass viele Bakterien in geeignetem N-haltigen Nährsubstrat keiner solchen bedürfen, sondern ihren C-Bedarf gleichzeitig mit ihrem N-Bedarf aus der gleichen Verbindung decken; so Cholerabazillen in Peptonwasser, so der Tetanusbacillus bei ausschließlicher Peptonernährung (CHUDIAKOW[44]). Andere Bakterien bedürfen jedoch durchaus einer eigenen C-Quelle; als solche sind insbesondere Kohlehydrate und Glycerin zu nennen. Für den Tuberkelbacillus ist Glycerin ein fast unentbehrlicher Nährstoff; am ehesten können noch Stärke und Fruchtzucker dafür eintreten. Organische Säuren sind nach MAASSEN[6] für Typhus- und Kolibazillen, Pfeifferschen Kapselbacillus und auch (aber nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Glycerin) für den Tuberkelbacillus trefflich verwendbar; dagegen nur wenig geeignet für Diphtheriebazillen und ganz ungeeignet für Milzbrandbazillen. Von elektivem Verhalten sei erwähnt, dass der Typhusbacillus Tricarballytsäure verwenden kann, was Coli nicht vermag (MAASSEN); vor allem sei hier noch kurz der zuerst von PASTEUR[45] entdeckten Spaltung optisch inaktiver Verbindungen (z. B. der Traubensäure) gedacht, bei der die eine optisch aktive Komponente (die Rechts-Weinsäure) völlig aufgezehrt und die andere (die Links-Weinsäure) übrig bleibt; Litteratur über solche Spaltungen racemischer Verbindungen siehe bei WINKLER[46]. — Fette werden durch viele pathogene Mikroorganismen gespalten, wobei dann das Glycerin als Nährmaterial ausgenutzt wird (v. SOMMARUGA[47]); anderseits kommt bei hohem Fettgehalt des Nährbodens Entwickelungshemmung zustande (MANFREDI[48]), durch die sich vielleicht das spontane Absterben pathogener Bakterien in den fettig degenerierten

Produkten der durch sie gesetzten Krankheitsherde erklärt. Lanolin fand Gottstein[49] völlig unverwendbar für Bakterien. Lezithin erwies sich als wachstumsbegünstigend besonders für den Milzbrandbacillus (Podwyssotzki & Taranuchin[50]), auch für Diphtherie- und Tuberkelbazillen (Marpmann[51]); durch Kochen der lezithinhaltigen Nährböden geht die begünstigende Wirksamkeit verloren.

Die zur Ernährung der pathogenen Spaltpilze erforderlichen mineralischen Bestandteile sind oben bei den Angaben über eiweißfreie Nährlösungen erwähnt; entsprechend ihrem Ueberwiegen als Bestandteil der Bakterienasche, spielt die Phosphorsäure die erste Rolle; Chloride fanden Proskauer & Beck[5] beim Tuberkelbacillus ganz entbehrlich, desgleichen Kalksalze bei anderen Bakterien (Loew[52]). Zwischen Co und Mg einerseits, K und Na andrerseits scheint nach Kappes[8] eine wechselseitige Vertretung möglich zu sein. Auch gegenüber den Salzen ist elektives Verhalten beobachtet, indem der Cholerabacillus insbesondere die leichtlöslichen Erdalkalisalze der Nährlösung aufnimmt (R. Kaufmann[53]). Auch sind nach Voges[53a] Natriumsalze für das Wachstum des Cholerabacillus weit günstiger als K.-Salze. Ein geringer Eisenzusatz soll bisweilen begünstigend wirken (Uschinsky[38b]).

IV. **Konzentration und Reaktion des Nährsubstrats.** Die Konzentration des Nährbodens kann innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken; doch sind die Bakterien im allgemeinen viel mehr befähigt in sehr verdünnten Nährlösungen zu wachsen, als auf sehr konzentriertem Substrat; auf letzterem tritt leicht Entwicklungshemmung ein, weshalb Wasserentziehung, wie bekannt, ein vortreffliches Konservierungsmittel für fäulnisfähige organische Substanzen bildet; dagegen vermögen Schimmelpilze noch auf sehr konzentriertem, oberflächlich eingetrockneten Substrat zu wuchern. Was die obere Grenze der zulässigen Konzentration anbelangt, so kommt es sehr auf die chemische Natur der in so starken Mengen anwesenden Substanz an; so fand Kappes[8] bei einer Steigerung des Peptongehalts über 5% und des Fleischextraktgehalts bis 7,5% schon völlige Wachstumshemmung bei einem Gesamttrockengehalt des Nährbodens von 25%, während L. Wolf[54] auf Nährböden, in denen die abnorm hohe Konzentration durch Gelatine oder Agar bewirkt war, Cholera-, Typhus- und Milzbrandbazillen noch bis 50% Trockensubstanz gedeihen und das Wachstum erst bei 60% sistieren sah. Den Staphylococc. pyogen. aureus sah Lübbert[40] noch bis 48% Rohzuckergehalt gedeihen (und andererseits bis hinab zu 0,3% gelöster Stoffe!); beim Milzbrandbacillus beobachtete Schreiber[55] folgende Maxima, die nicht überschritten werden durften: Traubenzucker 15%, Maltose 6%, Glycerin 5%, Fleischextrakt 12%, Kaliumphosphat 3% (Minimum 0,1%), Magnesiumsulfat 2% (Minimum 0,05%) u. s. w. Gegen hohe Konzentrationen von Kochsalz sind viele Bakterien sehr unempfindlich (Mazuschita[56]); Lachner-Sandoval[57] beobachtete eine Streptothrix, die noch bis 16% NaCl schwaches Wachstum zeigte; die »salzliebenden« Bakterien Lamberts[58] wachsen noch üppig bei 20% NaCl-Gehalt. — Von interessanten Artdifferenzen betr. das Wachstum in sehr verdünnten Lösungen sei erwähnt, dass der Cholerabacillus noch in 30—40 fach verdünnter Bouillon gut wächst, während der Pestbacillus schon bei einer Verdünnung von 1 : 3 erhebliche Beeinträchtigung erkennen lässt und in 10 fach verdünnter Bouillon überhaupt nicht mehr wächst. (Bericht d. Deutschen Pestkommission. — Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 16, S. 259). —

Was die Reaktion des Nährsubstrats anbelangt, so ist im allgemeinen eine schwache Alkalescenz den pathogenen Bakterien am zuträglichsten; Soda ist für die meisten Arten zuträglicher als Aetznatron (DEELEMAN[59]); nur der Milzbrandbacillus zeigt das entgegengesetzte Verhalten. Sehr starken Alkaliüberschuss verträgt der Choleravibrio (HESSE[60]), der noch auf Nährböden von so hoher Alkalescenz wächst, dass Curcumapapier deutlich gebräunt wird. Das Optimum und die Grenzwerte der alkalischen und sauren Reaktion sind vielfach bestimmt; vgl. bei LÜBBERT[40], DEELEMAN[59], COBBETT[61], SCHREIBER[55], LAITINEN[62], sowie im speziellen Teil bei den einzelnen Bakterienarten; auch an widersprechenden Angaben, insbesondere betr. den Gonococcus, fehlt es nicht. —

Neutrale Reaktion stellt nach WLADIMIROFF & KRESLING[63] für den Pestbacillus das Optimum dar. — Saure Reaktion ist vorteilhaft für Typhusbazillen (UFFELMANN[64]) und Tuberkelbazillen (wie neuerdings insbesondere von FICKER[27] festgestellt und von JOCHMANN[65] bestätigt); ferner seien die sog. »acidophilen« (besser »säurewiderstandsfähigen«) Bazillen des Säuglingsstuhls erwähnt (FINKELSTEIN[66], RODELLA[67]) die noch bis zu einem Gehalt von 0,5—1% Essigsäure gedeihen. Ueberhaupt ist die Säureempfindlichkeit der pathogenen Bakterien gar nicht so groß als man früher annahm; unter zahlreichen untersuchten Arten fand SCHLÜTER[68] nur beim Erysipel-Streptococcus Schädigung selbst durch die kleinsten Säuremengen; auch der Choleravibrio geht schon in sehr schwach sauren Lösungen zu Grunde (HESSE[60]). Sehr eingehende Untersuchungen und tabellarische Zusammenstellungen über die Empfindlichkeit zahlreicher Arten gegenüber Säuren, Alkali und einigen anderen Substanzen bei FERMI[69]. —

Das verschiedene Verhalten der einzelnen Arten gegenüber der Reaktion des Nährmediums wird vielfach in differential-diagnostischer Hinsicht verwertet, indem man zur Herauszüchtung der spezifischen Arten aus Gemischen Nährböden von einer stark abweichenden Reaktion wählt, auf denen die gesuchte Art trefflich fortkommt, während andere Bakterien mehr oder minder gehindert werden; so benutzt man zur Choleradiagnose stark alkalische, zur Typhuskultur saure Nährböden. —

Litteratur über Ernährung der pathogenen Bakterien.

I. Bakterien im Hungerzustand. [1] FICKER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 1898. — [2] LONDON, Arch. d. sciences biol., Petersbourg 1897, VI, p. 71. — [3] GOTSCHLICH & WEIGANG, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 1895.

II. Allgemeines über Ernährung. [4] LOEW, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, 690, 1891; Bd. 12, 361, 1892. — [5] PROSKAUER & BECK, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, 128, 1895. — [6] MAASSEN, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 12, 340. — [7] CRAMER, Arch. f. Hyg., Bd. 16, 170 u. 190; Bd. 22, 176. — [8] KAPPES, Inaug.-Diss., Leipzig 1890. — [9] ARNAUD & CHARRIN, C. r. d. l'acad. d. sciences, tome 112, p. 755 u. 1157. — [10] HESSE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, S. 17 u. 183.

III. Spezielle Betrachtung der einzelnen Nährstoffe. [11] NASTJUKOW, ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 203. — [12] MOSNY, C. r. soc. biolog., 1895, Nr. 37. — [13] DE CHRISTMAS, Annal. Pasteur, 1897, 609. — [14] BÉSANÇON & GRIFFON, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 58. — [15] v. HIBLER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 602, 1899. — [16] WASSERMANN, Berlin. klin. Wochenschr., 1897, 685. — [17] SCHOLTZ, Arch. f. Dermatolog. u. Syphil., Bd. 49, S. 1. — [18] WERTHEIM, ebd., Bd. 51, 139. — [19] JOOS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, Nr. 8/10, 1899. — [20] DEYCKE, Deutsche med. Wochenschrift, 1893, Nr. 37; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, S. 617, 1901. — [21] HESSE, Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, S. 501, 1899; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 255, 1900. — [22] F. E. SOUDERN, Medical Record, 1900 Nr. 11. — [23] BRONSTEIN, ref. Zeitschr. f. Tuberkulose, I, 71. — [24] JOCHMANN, Münchener med. Wochenschr., 1900, 782. — [25] C. FRÄNKEL, Hyg. Rundschau, 1900, Nr. 13. —

[25a] Cantani, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, 601, 1897. — [26] Römer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 705. 1900. — [27] Ficker, ebd., Bd. 27, 500, 1900. — [28] Triolo, ref. ebd., Bd. 24, 596, 1898. — [28a] Sanarelli, C. f. Bakt., I. Abt., 10, 25, 1891. — [29] Ahlström, Centralbl. f. Augenheilkunde, 1897, 143. — [30] Bernheim, Deutschmanns Beiträge z. Augenheilkunde, 1893, S. 61. — [31] Bach, v. Gräfes Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 40, 136. — [32] Heussen, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 401, 1895. — [33] Kopp, ebd., I. Abt., Bd. 17, 145, 1895. — [34] Kotlar, ebd. — [35] Wroblewski, ebd., I. Abt., Bd. 20, 528, 1896. — [36] Livingood, ebd., I. Abt., Bd. 23, 980 u. 1002, 1898. — [37] G. Mayer, ebd., Bd. 25, 747, 1899. — [38] Uschinsky, a) ebd., I. Abt., Bd. 14, Nr. 10, 1893; b) ebd., Bd. 21, 146, 1897. — [39] C. Fränkel, Hyg. Rundschau, 1894, 772. — [40] Lübbert, Biolog. Spaltpilzuntersuchung, Würzburg 1886. — [41] Kühne, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 30, 221. — [42] Voges & Proskauer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28, 20, 1898. — [43] Capaldi & Proskauer, ebd., Bd. 23, 452, 1896. — [44] Chudiakow, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 4, 1898. — [45] Pasteur, C. r. de l'acad. d. sc., t. 46, 614; t. 51, 298. — [46] Winther, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 28, 3000. — [47] v. Sommaruga, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, 441, 1895. — [48] Manfredi, ref. Baumgartens Jahresber., 1887, 361. — [49] Gottstein, Berl. klin. Wochenschrift., 1887, Nr. 48. — [50] Podwyssotzki & Taranuchin, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 895, 1898. — [51] Marpmann, ebd., I. Abt., Bd. 22, 582, 1897. — [52] Loew, Flora, 1892, 390. — [53] R. Kaufmann, Inaug.-Diss., Heidelberg 1898; ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 111, 1900. — [53a] Voges, ebd., I. Abt., Bd. 13, 543, 1893.

IV. Konzentration und Reaktion des Nährsubstrates. [54] L. Wolf, Arch. f. Hyg., Bd. 34, 200, 1899. — [55] Schreiber, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19, Nr. 10—13, 1896. — [56] Mazuschita, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 495, 1900. — [57] Lachner-Sandoval, Inaug.-Diss., Straßburg 1898. — [58] zitiert nach Stadler, Arch. f. Hyg., Bd. 35, 81, 1899. — [59] Deelemann, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. 13, 374. — [60] Hesse, Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, 183. — [61] Cobbett, Ann. Pasteur, XI, 251. — [62] Laitinen, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 874, 1898. — [63] Wladimiroff & Kresling, Deutsche med. Wochenschr., 1899, 430. — [64] Uffelmann, Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 39. — [65] Jochmann, Hyg. Rundschau, 1901, S. 1. — [66] Finkelstein, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 16. — [67] Rodella, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 717, 1901. — [68] Schlüter, ebd., Abt. I, Bd. 11, 589, 1892. — [69] Fermi, ebd., Abt. I, Bd. 23, 208 u. 266, 1898.

G. Stoffwechselprodukte der pathogenen Bakterien.

I. Allgemeines. Die Kenntnis der Stoffwechselprodukte der pathogenen Bakterien ist aus mehreren Gründen von ganz besonderem praktischen Wert. Erstens ermöglicht dieselbe vielfach eine Erkenntnis der pathogenen Wirksamkeit der Bakterien im infizierten Organismus; dies gilt vor allem von den giftigen Produkten der Bakterien, die wegen ihrer besonderen Bedeutung in einem eigenen Kapitel dieses Handbuchs abgehandelt werden. Ferner bietet die Kenntnis der Stoffwechselprodukte ein vortreffliches Hilfsmittel zur Unterscheidung nahe verwandter Arten; zumal nachdem in neuerer Zeit fast für jeden einzelnen pathogenen Mikroben eine ganze Reihe verwandter Arten bekannt geworden ist, die sich durch rein morphologische Merkmale schwierig oder gar nicht von den pathogenen Repräsentanten der Gruppe unterscheiden lassen (Choleravibrio und choleraähnliche Vibrionen, Typhus- und Kolibazillen, Bazillengruppe der hämorrhagischen Septikämien), hat man mehr und mehr die Wichtigkeit biologischer Unterscheidungsmerkmale zu schätzen gelernt. Auch hier bieten sich indessen einige Schwierigkeiten dar. Erstens ist nur in den allerseltensten Fällen ein Stoffwechselprodukt oder eine chemische Reaktion für sich allein nur für ein bestimmtes Bakterium charakteristisch (abgesehen von der an anderer Stelle dieses Werkes zu besprechenden spezifischen Immunitätsreaktion); fast immer liegt die Sache so, dass eine gegebene chemische Wirkung einer ganzen Reihe von (unter sich sehr verschiedenen) Arten

zukommt, und dass andererseits eine gegebene Bakterienspecies sich durch vielfältige Stoffwechselprodukte und chemische Reaktionen auszeichnet. Es ist daher meist nicht eine einzelne Reaktion oder ein einzelnes Produkt, sondern vielmehr das gleichzeitige Nebeneinandersein verschiedener Produkte und chemischer Wirkungen, in Verbindung mit dem sonstigen Verhalten (Wachstum bei verschiedenen Temperaturen, Kolonieformen etc.), worauf die Charakteristik einer Bakterienspecies beruht. Oft ist auch gerade das Fehlen bestimmter Stoffwechselprodukte für eine Art charakteristisch, so für den Typhusbacillus der negative Ausfall der Indolreaktion. —

Zweitens erhebt sich die Frage, ob auch die Stoffwechselprodukte bei jeder Art genügend konstant sind, um darauf die Charakteristik der Art zu gründen. Hierbei ist zunächst zu bemerken, dass die Bildung gewisser Stoffwechselprodukte nicht notwendig mit dem Leben und Wachstum eines gegebenen Bakteriums verknüpft sind, sondern nur unter ganz bestimmten Versuchsbedingungen erfolgt (vgl. z. B. weiter unten über die Abhängigkeit der Farbstoffbildung von gewissen Temperaturverhältnissen und von der Anwesenheit bestimmter Nährstoffe, über die Beziehungen zwischen Säurebildung und Anwesenheit von Zucker im Nährmaterial; selbstverständlich sind auch insbesondere die Gärwirkungen notwendig an das Vorhandensein gärfähigen Materials gebunden), sind diese speziellen Bedingungen nicht erfüllt, so erfolgt zwar Wachstum das Bakteriums, aber ohne Bildung der betreffenden charakteristischen Stoffwechselprodukte. Jedoch ist in solchen Fällen doch immer die Variationsbreite, sowie die Art der Abhängigkeit von bestimmten Bedingungen konstant und kann differentialdiagnostisch verwendet werden; man hat dann nur streng auf die Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen zu achten. — In anderen Fällen tritt unter dem Einfluss schädigender Momente (z. B. ungenügende Ernährung, Luftabschluss etc.) eine temporäre Behinderung oder selbst Unterdrückung der Produktion gewisser charakteristischer Stoffwechselprodukte ein, wobei jedoch nach Wegräumung der äußeren schädigenden Einwirkung (z. B. durch einfache Uebertragung auf frisches Kultursubstrat unter günstigen Lebensbedingungen) der ursprüngliche Artcharakter sofort wieder hervortritt; auch diese Erscheinungen einer vorübergehenden Abschwächung gewisser Funktionen unter ungünstigen Verhältnissen vermag der Bedeutung und praktischen Verwendbarkeit der Stoffwechselprodukte für die Differential-Diagnose keinerlei Eintrag zu thun. — Wirkliche Schwierigkeiten entstehen nur in den (immerhin relativ seltenen) Fällen von echter Rassenbildung oder Umzüchtung, wo einzelne bisher charakteristische Funktionen der betreffenden Bakterienart dauernd verloren gehen, oder, (was allerdings noch viel seltener ist), wo ganz neue Eigenschaften durch Anpassung erworben werden. — Vgl. darüber im Kapitel »Variabilität«.

Ihrer physiologischen Dignität und Herkunft nach sind die aus einer gegebenen Kultur isolierbaren Stoffwechselprodukte sehr verschiedener Natur. Teils handelt es sich um Restbestandteile des Nährmaterials, die von den Bakterien als unbrauchbar übrig gelassen wurden; teils sind es echte Sekrete von einer bestimmten physiologischen Funktion (insbesondere die von vielen Arten gebildeten isolierbaren Fermente, die das Nährmaterial durch hydrolytische Spaltungen zur Assimilation geeignet machen); teils haben wir endlich echte Exkrete der Bakterienzellen vor uns, die für die letzteren nicht nur völlig un-

verwendbar sind, sondern bei stärkerer Anhäufung im Kultursubstrat direkt schädigende Wirkungen entfalten. Zu den echten Exkreten gehört insbesondere die CO_2, die als Stoffwechselprodukt bei allen untersuchten Arten aufgefunden wurde und die auch für kein pathogenes Bakterium als Nährstoff dienen kann. Dagegen sind in vielen anderen Fällen Stoffe, die von einer Art als unverwendbare und selbst schädliche Exkrete ausgeschieden werden, für andere Arten wieder aufs neue als Nährstoffe verwendbar; diese Vielseitigkeit und Anpassungsfähigkeit im chemischen Verhalten der Bakterien spielt in der Natur in Mischkulturen eine große Rolle (vgl. Kapitel »Vitale Konkurrenz«); auch wird es durch diese für die Bakterien außerordentlich zweckmäßige Einrichtung verständlich, wie so manche Arten mit minimalsten Spuren von Nährstoffen (wie sie sich z. B. im »reinen« destillierten Wasser finden) ihr Auskommen finden. Ganz besonders gilt dieses sparsame und zweckmäßige Verhalten für die stickstoffhaltigen Ausscheidungsprodukte; dieselben werden fast immer in einer Form ausgeschieden, dass sie für andere Arten (nach geringen weiteren Veränderungen wahrscheinlich sogar für dieselbe Art) wieder verwendbar sind. Zu den relativ seltenen Fällen, wo stickstoffhaltige Exkrete in wirklich weiterhin völlig unverwendbarer Form, z. B. als freier Stickstoff, ausgeschieden werden, gehört die Denitrifikation (vgl. darüber Flügges »Mikroorganismen« 3. Aufl., Bd. I, S. 155 und 261); von pathogenen Bakterien zeigen z. B. Typhus- und Kolibazillen Entwicklung freien Stickstoffs in nitrathaltigen Peptonlösungen (Grimbert[1], Hugounency & Dogon[2]); doch ist es noch fraglich, ob die freigewordene N_2 wirklich als echtes Exkret der Bakterienzelle aufzufassen sei, oder ob es nicht vielmehr einer wechselseitigen Einwirkung anderer Stoffwechselprodukte (Amide und Nitrite) seinen Ursprung verdankt. -- Nach Perdrix[3] spaltet der Milzbrandbacillus aus Eiweißstoffen feines NH_3 ab. — Umgekehrt kommt auch Nitratbildung durch pathogene Keime vor; so hatte Heraeus[21] in 4fach verdünntem starken Harn positive Befunde bei Milzbrand- und Typhusbazillen sowie beim Finkler-Priorschen Vibrio, — negative Resultate beim Friedländerschen Pneumobacillus und Pyocyaneus.

Im folgenden werden nun einzelne Klassen wichtiger Stoffwechselprodukte und chemischer Reaktionen im speziellen besprochen.

II. Reduktionsvorgänge sind bei sehr vielen pathogenen Bakterien konstatiert und kommen wahrscheinlich allen Arten zu, wenn sie sich bei manchen derselben auch nur an einer oder wenigen bestimmten reduktionsfähigen Substanzen äußern. Die reduzierende Wirkung der Bakterien lässt sich durch Zusatz organischer Farbstoffe zum Nährmaterial leicht demonstrieren, wobei durch die Reduktion farblose Leukoprodukte entstehen und der gefärbte Nährboden entfärbt wird. Um Trugschlüssen in der Beurteilung solcher Entfärbungsphänomene (die nämlich zuweilen auch auf anderen Ursachen beruhen können) zu entgehen, empfiehlt es sich, nach Ehrlichs[4] Vorgang, zum Studium der Reduktionswirkungen, nur solche organische Farbstoffe zu benützen, die »küpenbildend« sind, d. h. bei denen das durch Reduktion entstandene Leukoprodukt durch reichlichen Luftzutritt leicht wieder reoxydiert und zu dem ursprünglichen Farbstoff regeneriert werden kann; das Gelingen der »Verküpung« beweist eben immer, dass man es mit einer reinen Reduktionswirkung zu thun hat. Dieser Bedingung genügen insbesondere Lackmus und Methylenblau, mit denen in der That auch die meisten Versuche angestellt sind. Mittelst lackmushaltiger Glutinlösung wies bereits Helmholtz[5] Reduktionswirkungen bei der Fäulnis nach; an

Reinkulturen arbeiteten dann CAHEN[6], BUCHNER[7] und BEHRING[8] mit lackmusgefärbten Nährböden. Mit Methylenblau wiesen SPINA[9], BAGINSKY[10], PETRUSCHKY[11], WURTZ[12], KASHIDA[13], ROSIN[14], SMITH[15], F. MÜLLER[16] und M. NEISSER und WECHSBERG[17] Reduktionswirkungen an vielen verschiedenen Bakterienarten nach; vor dem Lakmus hat es die Vorteile leichterer Reduktionsfähigkeit und genau bekannter chemischer Konstitution voraus, wirkt aber auf manche Arten entwicklungshemmend. Von KITASATO & WEYL[18] wurde Indigokarmin (— indigschwefelsaures Natrium) benutzt; doch bietet gerade dieser Farbstoff eine Reihe von Nachteilen, indem er nicht nur durch Reduktion, sondern auch durch Oxydation farblose Produkte liefert (so dass die chemische Deutung der Entfärbung zweifelhaft sein kann (WOLFF[19]), indem es ferner nicht verküpbar ist und endlich sich schon in sterilen Kultursubstraten sehr rasch zersetzt, so dass haltbare Nährböden mit demselben nicht hergestellt werden können (F. MÜLLER[16]). Aehnliche Nachteile kommen auch der von v. SOMMARUGA[20] verwendeten Rosolsäure und dem essigsauren Rosanilin (F. MÜLLER[16]) zu. Andere, besonders zu differential-diagnostischen Zwecken in gefärbten Nährböden verwendete Farbstoffe sind: Gentiana- und Methylviolett (UFFELMANN[21]), Vesurin, Kermestinktur (ROSZAHEGYI[22]), Fuchsin (GASSER[23]), Gemische mehrerer Farbstoffe (NÖGGERATH[24], MARPMANN[25], MANKOWSKY[26]); ROTHBERGER[27] hat 35 verschiedene Farbstoffe in ihrem Verhalten zu den verschiedensten Reinkulturen untersucht. Mehrfach haben sich bei solchen Versuchen bemerkenswerte und konstante differential-diagnostisch verwendbare Unterschiede ergeben. So ist z. B. nach ROTHBERGER das Neutralrot brauchbar zur Unterscheidung zwischen Bac. typhi und Bact. coli, indem der erstere es unverändert lässt, der letztere hingegen dasselbe unter Aufhellung in einen grünfluoreszierenden Farbstoff verwandelt; SCHEFFLER[28] bestätigte dieses Resultat, fand jedoch zugleich, dass die Reaktion für Coli nicht absolut spezifisch ist, sondern auch bei anderen nicht typhusähnlichen Bakterien (aus Kot, Wasser etc.) sich findet. Nach CESARIS-DEHMEL[29] und GORBUNOFF (zitiert ebenda) unterscheiden sich Typhus- und Colibacillus scharf durch ihr Verhalten in Lackmus-Leberbrühe; bei 37° zeigt Coli nach 24^h Rotfärbung und Gärung, Typhus hingegen keine Gärung und Entfärbung mit bläulichem Niederschlag; im weiteren Verlauf entfärbt sich dann die Kolikultur und wird schliesslich violett; umgekehrt verfärbt sich die Typhuskultur vom 2. Tag ab rosa, um dann dauernd so zu bleiben. Die Endstadien sind völlig charakteristisch; zur Verwertung der Anfangsstadien aber müssen bestimmte Versuchsbedingungen genau eingehalten werden, weil sonst Verwechslungen möglich sind; so folgen die Phasen z. B. in sehr verdünnter Leberbrühe (offenbar wegen der rascheren Aufzehrung des Zuckers) viel rascher und schon nach 24^h ist die Typhuskultur rosa, die Kolikultur farblos. — Nach WOLFF reduziert Bac. typhi Orcein rascher als Coli. — Bemerkenswert ist endlich, dass der Choleravibrio, entgegen dem Verhalten der meisten andern Arten Lackmus viel rascher reduziert als Methylenblau (F. MÜLLER[16]). — Eine wohl zu beachtende Fehlerquelle ist die reduzierende Wirkung, welche die sterilen Kultursubstrate an sich, ohne jede Mitwirkung von Bakterien, auf gewisse Farbstoffe und unter gewissen Bedingungen ausüben; am widerstandsfähigsten sind Lackmus und Methylenblau; doch auch diese beiden Farbstoffe werden bei Luftabschluss (im geschlossenen Schenkel eines Gärungsröhrchens) entfärbt (SMITH[15]), besonders durch zuckerhaltige Nährmedien;

in offenen (nur mit Wattepfropfen versehenen) Reagensgläschen und vor Licht geschützt hingegen sind sie haltbar (F. Müller[16]). —

In origineller Weise ist die Reduktionsthätigkeit von Bakterien neuerdings durch Scheurlen[30] und Klett[31] an mit Natrium selenosum oder tellurosum versetzten Nährböden demonstriert worden; durch Reduktion wird das metallische Selen bezw. Tellur frei, wodurch die Kulturmasse rot bezw. schwarz gefärbt erscheint; völlig wachstumshemmend wirkt dieser Zusatz nur auf Actinomyces, stark behindernd auf Streptococcus, Diphtheriebacillus, Rauschbrand und malignes Oedem, während alle übrigen Arten nur wenig oder gar nicht gehemmt werden.

Der Chemismus der durch Bakterien ausgeübten Reduktionswirkungen verläuft in sehr verschiedener Weise. Früher stellte man sich, in etwas schematischer Form, die Sache so vor, dass die hier besprochenen Erscheinungen stets durch Sauerstoffabspaltung aus dem reduktionsfähigen Material bewirkt wurden, und dass der hierbei abgespaltene Sauerstoff den Bedürfnissen der Bakterien diene. Insbesondere glaubte man, auf diese Weise die Bedeutung der Reduktionserscheinungen in Anaërobenkulturen interpretieren zu müssen, zumal nachdem Behring[8] beobachtet hatte, dass gewissen Anaëroben (malignes Oedem und Tetanus) eine ganz besonders starke reduzierende Fähigkeit zukomme. Cahen[6] glaubt sogar, in diesem Punkte den wesentlichsten Unterschied zwischen Aëroben und Anaëroben aufgedeckt zu haben; die ersteren bedürfen des freien Sauerstoffs, während die letzteren den ihnen erforderlichen Sauerstoff durch Reduktionsprozesse gewinnen. Indessen konnte schon Behring nachweisen, dass der obligat anaërobe Rauschbrandbacillus nur geringe reduzierende Fähigkeiten entfaltet; vollends Smith[15] und F. Müller[16] stellten fest, dass zwischen Anaërobiose und Reduktionsfähigkeit keinerlei direkter Zusammenhang besteht, — dass vielmehr sowohl bei aëroben wie bei anaëroben Bakterien die reduzierende Wirkung der Intensität des Wachstums parallel geht und daher z. B. bei Aëroben in oberflächlichen, der Luft ausgesetzten Strichkulturen weit intensiver ist (trotz der verküpenden Gegenwirkung des Luftsauerstoffs!) als in der Tiefe des Nährbodens. Gerade das Umgekehrte müsste der Fall sein, wenn die reduzierende Wirkung als Aequivalent für die fehlende oder behinderte Aufnahme freien Sauerstoffs eintreten könnte. Endlich konnte Klett[31] auch direkt nachweisen, dass für sehr sauerstoffbedürftige Arten bei Züchtung unter Luftabschluss der durch Reduktion aus Natrium selenosum abgespaltene Sauerstoff keineswegs einen Vorteil bedeutet; die Kulturen wuchsen noch kümmerlicher als die einfachen anaëroben Kontrollkulturen. —

Dass in vielen Fällen die durch reduzierende Wirkungen der Bakterien hervorgerufene Entfärbung organischer Farbstoffe nicht auf Sauerstoffabspaltung beruhen kann, geht schon daraus hervor, dass manche der in Rede stehenden Farbstoffe überhaupt keinen Sauerstoff enthalten (Wolff[19] und F. Müller[16]); so z. B. das Methylenblau = $C_{16}H_{18}N_3SCl$ (Michaelis[32]); in solchen Fällen äußert sich die reduzierende Wirkung offenbar durch Anlagerung von H-Atomen und wird wahrscheinlich durch naszierenden H bewirkt. — Dies führt auf die Frage, ob die reduzierenden Wirkungen der Bakterien vom lebenden Bakterienleib direkt oder indirekt von gewissen Stoffwechselprodukten ausgehen. In dieser Beziehung scheinen bei verschiedenen Reduktionsprozessen verschiedene Verhältnisse obzuwalten; auf Grund mikrochemischer Beobachtungen schließt Klett[31], dass die Reduktion der selenigen und tellurigen Säure einzig und allein durch die Bakterienzelle selbst zustande kommt, wie auch daraus hervorgeht, dass hier die reduzierende Wirkung sich streng an

die Grenzen der Kulturmasse hält und nicht auch in der Umgebung sich zeigt. Letzteres ist thatsächlich bei mit Methylenblau gefärbten Nährböden nachgewiesen (SPINA[1], BAGINSKY[10], F. MÜLLER[16]), wo die reduzierende Wirkung, entsprechend der Diffusion der Stoffwechselprodukte, in weitem Umkreis der Kolonie und auch in der Tiefe des Nährbodens sich zeigt. Die demgegenüber erhobenen Einwände von SPINA[9], ROTHBERGER[27] und SMITH[15], dass den erhitzten oder durch Thonfilter keimfrei gemachten Kulturflüssigkeiten jede reduzierende Wirkung völlig abgehe, sind nicht stichhaltig; die betreffenden Stoffwechselprodukte sind offenbar sehr labiler Natur. Dafür, dass die reduzierende Wirkung indirekt durch Stoffwechselprodukte zustande kommt, spricht insbesondere der Umstand (F. MÜLLER[16]), dass nach »Verküpung« der durch das Schütteln mit Luft regenerierte Farbstoff schon nach wenigen (3—20) Minuten durch (12tägige) Kulturen von Coli, Typhus und Cholera entfärbt wird; so lassen sich Wiederfärbung und Entfärbung mehrmals hintereinander hervorrufen, bis schließlich die Färbung dauernd bestehen bleibt; dann sind offenbar die reduzierend wirkenden Stoffwechselprodukte durch den atmosphärischen Sauerstoff völlig zerstört. Jedenfalls müssen die Substanzen, welche der Träger der reduzierenden Wirkungen sind, sehr leicht zerstörbar sein; M. NEISSER und WECHSBERG[17] fanden, dass bereits Zusatz baktericiden Serums die Reduktionskraft der Milzbrandbazillen sofort vernichtet, und glauben hiernach ihre (»bioskopische«) Methode der Beobachtung der Reduktionserscheinungen geradezu als einfaches und praktisches Reagens zur Erkennung von Schädigungen lebender Bakterien und anderer Zellen verwenden zu können. —

III. H_2S-Entwicklung kommt regelmäßig bei der Fäulnis vor (s. S. 111); STRASSMANN & STRECKER[33] isolierten aus faulenden Leichen ein H_2S entwickelndes Bakterium. Von ärztlichem Interesse ist die H_2S-Entwicklung im Harn unter gewissen krankhaften Verhältnissen (Hydrothionurie). Die Isolierung wohl charakterisierter Bakterienarten aus solchem Harn, die dann auf sterilen Harn übertragen, in letzterem gleichfalls H_2S-Entwicklung hervorrufen, gelang F. MÜLLER[34], HÄRTLING[35], ROSENHEIM & GUTZMANN[36], KARPLUS[37], SAVOR[38], MORRIS[39], MÜLLER[40]; der letztere Fall ist von besonderem Interesse, weil hier das gleiche H_2S entwickelnde Bakterium zu allgemeiner Sepsis und Pneumonie geführt hatte. Von sonstigen Befunden aus dem infizierten Organismus ist zu nennen, dass PETRI & MAASSEN[41] der Nachweis von H_2S bei Schweinerotlauf im Blut, sowie bei malignen Oedem in der Oedemflüssigkeit und im Blut (auf spektroskopischem Wege) gelang. Die letzteren Autoren, sowie STAGNITTA-BALISTRERI[42] wiesen nach, dass die H_2S-Bildung unter den Bakterien sehr verbreitet ist und insbesondere auch allen pathogenen Arten zukommt. Eine viel umstrittene Frage war lange Zeit die H_2S-Bildung des Choleravibrio in Hühnereiern; während HUEPPE & SCHOLL[44], KEMPNER[45] konstant eine sehr bedeutende H_2S-Entwicklung nachgewiesen haben wollten, ergaben sehr exakte Nachprüfungen durch R. PFEIFFER[46], ZENTHÖFER[47] und DÖNITZ[48], dass wirkliche Cholerareinkulturen im Ei stets nur sehr geringe H_2S-Mengen entwickeln, wobei das Aussehen des Eidotters fast völlig normal bleibt; stärkere Zersetzungen sind stets auf (zuweilen sehr schwer kontrollierbare) Verunreinigungen durch Anaëroben zurückzuführen. HAMMERL[49] und ABEL & DRÄER[50] fanden überdies, dass die Erscheinung durchaus inkonstant und von Stammesdifferenzen abhängig ist. Im allgemeinen sind schon geringe Differenzen in den Versuchsbedingungen genügend, um abweichende Resultate hervorzurufen; bei einem Peptongehalt des Nährbodens von 5—10% tritt H_2S-Bildung bei allen Arten auf. Außer Eiweiß und

Pepton können als Quellen für H_2S-Bildung auch alle jene Körper dienen, die Schwefel in leicht reduzierbarer Form enthalten (Sulfate, Thiosulfate etc.); endlich führt auch regulinischer Schwefel, als feines Pulver der Kulturflüssigkeit zugesetzt, ausnahmslos zur H_2S-Entwicklung. In letzterem Falle ist die einzig mögliche Entstehungsweise nur diejenige durch naszierenden Wasserstoff, der offenbar auch sonst bei den Reduktionswirkungen pathogener Bakterien eine bedeutende Rolle spielt. In anderen Fällen, besonders bei der Bildung des H_2S aus Eiweiß und Peptonen, handelt es sich gewiss häufig nicht um eine Reduktionswirkung, sondern um Spaltung des Eiweißmoleküls; dies geht besonders daraus hervor, dass Reduktionswirkung und H_2S-Bilduug, ihrer Intensität nach, bei der gleichen Art keineswegs immer parallel gehen, sowie dass auch bei energischer Durchlüftung der Kulturflüssigkeit die H_2S-Bildung fortbestehen kann (Rubner[43]); in anderen Fällen freilich wird bei Lüftung der Kultur der Schwefelwasserstoff zu Sulfaten oxydiert. —

Der Nachweis des H_2S in Kulturen erfolgt meist mittelst eines befeuchteten, mit einer Lösung von basischem Bleiacetat getränkten Papieres, eventuell nach Erwärmung des Nährsubstrats, um den H_2S auszutreiben. Beijerinck[51] empfiehlt zum Nachweis des H_2S Zusatz von Bleiweiß zum Nährsubstrat bei alkalischer Reaktion; in Gelatineplatten erscheinen dann die Kolonien H_2S bildender Bakterien braunschwarz auf schneeweißem Grunde. Stagnitta-Balistreri[42] verwendet zu gleichem Zweck Eisengelatine, Morris[39] Gelatine mit 0,1% Bleizuckerzusatz (keine Entwicklungshemmung!). — Mercaptan wurde von Morris[39] einwandfrei (mittelst Isatin-Schwefelsäure) nur bei Proteus nachgewiesen. —

IV. Indol-Bildung ist bei vielen pathogenen Bakterien beobachtet (Kitasato[52], Petri[53]) und oft differential-diagnostisch verwendbar (Coli und Typhus) Ferner findet sich dieselbe fast stets bei der spontanen Fäulnis und wurde sogar früher für diese letztere als charakteristisch angesehen. Indessen haben neuere Untersuchungen Bienstocks[54] gezeigt, dass die durch Anaërobe in Reinkultur hervorgebrachte typische Eiweißfäulnis stets ohne Indolbildung einhergeht, und dass das Indol (und verwandte Körper, Skatol etc.) erst durch sekundäre Mitwirkung anderer Bakterien entsteht (vgl. S. 110). Andererseits kann, nach demselben Autor, Indol unter Verhältnissen gebildet werden, wo von Fäulnis keine Rede ist; Indolbildung und Fäulnis sind zwei völlig von einander verschiedene Prozesse, wenn sie auch oft vereinigt angetroffen werden. Als Muttersubstanz des Indols scheint ausschließlich Pepton dienen zu können; bei Abwesenheit von Peptonen fehlt die Indolbildung völlig, selbst bei Darreichung trefflich geeigneten N-haltigen Nährmaterials, wie Asparagin, Harnstoff (Voges & Proskauer[55]). Die stärksten Indolreaktionen erhielten diese Autoren mit Peptonum e carne, während andere Peptone wenig oder gar nicht brauchbar waren. Nach Gorini[56], Smith[57], Peckham[58] und Seelig[59] hindert Zuckergehalt des Nährsubstrats die Indolbildung (infolge der Säureproduktion); doch äußert sich diese hemmende Wirkung nicht bei allen Arten gleichmäßig; so kann nach Bienstock[54] Proteus und Vibrio Finkler-Prior noch bei Anwesenheit von 4% Milchzucker Indol bilden, während die Indolbildung bei Coli dann schon völlig unterdrückt ist. Andererseits fand Bienstock, dass in zuckerhaltigen Mischkulturen von Coli und anderen Indolbildnern, diese letzteren in ihrer Indolproduktion schon bei einem viel geringeren Zuckergehalt gehemmt werden, als in Reinkultur. — In ganz zuckerfreien Peptonlösungen (wo vorher auch die geringen Mengen von Zucker, die sich in jeder Bouillon finden, durch Vergärung mit

Coli beseitigt wurden), soll nach PECKHAM[58] sogar der Typhusbacillus zuweilen Indol erzeugen, für den sonst der negative Ausfall dieser Reaktion charakteristisch ist. — Der Nachweis des Indols erfolgt in bekannter Weise durch die nach Zusatz von Nitrit (1 ccm einer 0,02% Lösung von KNO_2 auf 10 ccm Nährlösung) und Schwefelsäure entstehende Rotfärbung; bei sehr schwachem, zweifelhaftem Ausfall der Reaktion kann man die Färbung durch Ausziehen mit Amylalkohol sichtbar machen. —

Bei einigen pathogenen Bakterien findet gleichzeitig mit der Indolbildung auch eine Reduktion der (fast stets in den gebräuchlichen Nährmedien enthaltenen) Nitrate zu Nitriten statt; dann entsteht bereits auf Zusatz von Schwefelsäure allein die charakteristische Rotfärbung. Diese Nitroso-Indolreaktion hat besonders beim Choleravibrio eine diagnostische Bedeutung erlangt, wo ihre Bedingungen von BLEISCH[60] besonders genau erforscht worden sind (vgl. daselbst im speziellen Teil). Ferner findet sich dieselbe in alten Kulturen des Diphtheriebacillus (PALMIRSKI & ORLOWSKI[61]), sowie bei vielen Bakterien der hämorrhagischen Septikämie (VOGES & PROSKAUER[55]). Auf eine Fehlerquelle ist hierbei zu achten; bei Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure kann bei Anwesenheit von Indol und Nitraten eine künstliche Reduktion der letzteren zu Nitriten erfolgen nnd so eine Nitroso-Indolreaktion vorgetäuscht werden, wo nur eine einfache Indolreaktion besteht; diesen Fehler vermeidet man durch Verwendung verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure, oder am sichersten (LIEBREICH[62]) von Weinsäure oder Oxalsäure. — Auch der Nitritnachweis für sich allein (mittelst Sulfansäure und Naphthylamin Rotfärbung) ist differential-diagnostisch verwendbar; nach DIEUDONNÉ[63] zeigt sich, bei Kultur in 1% Peptonlösung, bei Coli schon nach 4 Stunden positive Reaktion, die nach 17 Stunden (infolge Weiterschreitens der Reduktion und Bildung von NH_3 aus den Nitriten) schon wieder verschwunden ist, während der Typhusbacillus umgekehrt erst nach 17 Stunden positive Reaktion zeigt. —

V. Andere Zersetzungen von Eiweißkörpern und eiweißartige Stoffwechselprodukte.*) Der Tuberkelbacillus bildet, (ohne doch ein peptonisierendes Ferment zu besitzen) aus Eiweißkörpern Pepton und Tryptophan (RUPPEL[63a]). Nach ZINNO[64] wird in peptonhaltigen Nährmedien Kreatinin gebildet durch Coli, Cholera und Metschnikoff, — nicht dagegen durch Typhus, Finkler und Deneke. — Nach GILBERT & FOURNIER[65] verwandelt der Pneumococcus bei Wachstum in flüssigem defibriniertem Blut das Hämoglobin in Methämoglobin; auf geronnenem defibriniertem Blut kommt gleichfalls eine (ihrer chemischen Natur nach unerkannte) Farbenänderung zustande, während andere pathogene Bakterien die Farbe unverändert lassen. — Nach HUGOUNENCQ & DOYON[66] zersetzen einige pathogene Bakterien (Staphylococcus aureus, Choleravibrio, Bac. oedemat. malign.) das Biliverdin unter Bildung eines roten Farbstoffs, der mit keinem der bekannten Bilirubinderivate verglichen werden konnte. — LIBMANN[67] konstatierte bei einem pathogenen Streptococcus eine (wahrscheinlich auf Säurebildung beruhende) milchweiße Verfärbung des Nährbodens durch Eiweißfällung; diese Reaktion kommt nur bei Anwesenheit von Trauben- oder Milchzucker (nicht von Rohrzucker) zustande und scheint auch bei anderen pathogenen Bakterien vorzukommen. — Eine ähnliche Reaktion konnten NOGUÈS & WASSERMANN[67a] sogar differential-diagnostisch verwerten; der anfangs klare Nutrose-Serumnährboden wird vom Gonococcus unverändert gelassen, während andere Bakterien ihn trüben. — Von eiweißartigen

*) Betr. Fäulnis der Eiweißkörper vgl. S. 109 ff.

Stoffwechselprodukten sei die vom Pyocyaneus und Fluorescens gebildete fluoreszierende Substanz (HOFFA[68]) genannt, ferner die von CHARRIN & DESPREZ[69] und LEPIERRE[70] bei Staphylococcus, Choleravibrio, Bact. coli, Fluorescens und Pyocyaneus nachgewiesenen mucinartigen Produkte; von ärztlichem Interesse sind besonders die Fälle von pathologischer Schleimbildung im Harn durch Bakterien (MALERBA & SANNA-SALARIS[71], COLLA & FORNACA[72]), sowie ein von BABES[73] konstatierter Fall, wo sich bei der Autopsie alle weiteren Blutgefäße mit Schleim erfüllt zeigten (durch Wirkung eines dem Bac. Friedländer ähnlichen »Bac. septicus mucogen. hominis«). — Hier sei auch der schleimigen Intercellularsubstanz gedacht, die mehr oder minder bei allen Arten sich findet, ganz besonders stark beim Pestbacillus. Dieselbe entsteht durch Verquellung der äußersten Schicht des Bakterienleibes (vgl. im Kapitel »Morphologie« bei »Kapselbildung«).

VI. **Krystallinische und gasförmige Stoffwechselprodukte u. s. w.** Krystallinische Produkte wurden von NOWAK & CIECHANOWSKI[74], DORSET[75] und G. MAYER[76] in älteren Kulturen verschiedener Bakterien konstatiert und ihre Verwendbarkeit zu differential-diagnostischen Zwecken betont. — Betr. der gasförmigen Stoffwechselprodukte vgl. die Angaben in den Abschnitten »Verhalten zum Sauerstoff«, sowie »Gärung« und »Fäulnis«. Hier sei noch des (nicht sehr starken) charakteristischen Geruchs der Cholerakulturen gedacht, der jedem auffallen muss, der lange damit arbeitet, sowie der Trimethylaminproduktion durch Prodigiosus (Geruch nach Heringslake). Auf Bildung flüchtiger Stoffwechselprodukte beruht auch die von P. FRANKLAND[77] konstatierte Wirkung nicht-phosphoreszierender Kulturen auf die photographische Platte, die sich bis auf etwa 1 cm Entfernung bemerklich macht, aber nicht durch Glas hindurch stattfindet. — Die Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit der Kulturflüssigkeit durch den Stoffwechsel der Mikroben wurde von STEWART[77a] untersucht —

VII. **Farbstoffe und Farbreaktionen.** Die Farbstoffbildung ist eines der augenfälligsten, aber allerdings auch eines der am meisten der Variabilität (s. d.) unterworfenen Charakteristika eines Bakteriums. Von pathogenen farbstoffbildenden Arten seien erwähnt: der Staphylococc. pyogenes aureus und citreus mit goldgelbem bezw. hellgelbem Pigment, — einzelne sehr virulente Pneumo- und Streptokokkenarten (KRUSE[78]) mit bräunlichem Pigment, — der Milzbrandbacillus (ANDREJEW[79]) mit brauner Verfärbung der Kulturmedien (bei lang anhaltender Züchtung), — der Rotzbacillus und der Choleravibrio in ihrer rotbraun bezw. hellbraun gefärbten Kartoffelkultur — der Bacillus der Geflügeltuberkulose mit gelbrötlichem bis braunem Pigment —, einige gelbe und rubinrote Pseudodiphtheriekulturen (DE SIMONI[79a]) — zwei von FERCHMIN[80] und THÉVENIN[81] aus rotem menschlichen Eiter gezüchtete Bazillen; — der Bac. pyocyaneus mit grünblauer Pigmentierung des Substrats (über die verschiedenen Farbstoffe desselben vgl. Kapitel »Pyocyaneus« im speziellen Teil). Von der Unzahl saprophytischer farbstoffbildender Bakterien seien hier nur genannt der Bac. prodigiosus mit seinem bekannten roten Farbstoff, — der Bac. cyanogenes, der Erreger des Blauwerdens der Milch — sowie die verschiedenen grün fluoreszierenden Bazillen, die besonders häufig im Wasser gefunden werden. Prodigiosus und Cyanogenes sind deshalb von allgemeinerem Interesse, weil sie schon öfters in geradezu epidemischer Form aufgetreten sind; Prodigiosus-Epidemieen sind schon aus dem Mittelalter bekannt und gaben in jener Zeit vielfach zu abergläubischen Deutungen Anlass. —

Einteilungen der Bakterien nach ihrer Farbstoffproduktion sind mehrfach versucht worden; so von BEIJERINCK[82], der 3 Gruppen unterscheidet: chro-

mophore Bakterien, bei denen das Pigment (analog dem Chlorophyll höherer Pflanzen) in der Leibessubstanz der Bakterienzelle selbst erhalten ist, — parachromophore, bei denen der Farbstoff nur der Hülle anhaftet, — chromopare, bei denen der Farbstoff als echtes Exkret ausgeschieden wird; zu letzterer Gruppe gehören alle oben genannten pathogenen Farbstoffbildner. — Ein anderes Einteilungsprinzip hat GALEOTTI[83] gewählt, je nachdem der Farbstoff in das Nährmedium diffundiert (Pyocyaneus) oder ausschließlich der Kolonie anhaftet (Staphylococc. aureus); die erste Gruppe wird in ihrer Farbstoffbildung in flüssigen Medien begünstigt, die letztere beeinträchtigt. —

Der gleiche Farbstoff kann von einer ganzen Reihe von Bakterien gebildet werden; so ist durch THUMM[84] erwiesen, dass das gleiche fluoreszierende Pigment, — seiner chemischen Natur nach ein Eiweißkörper, von gelber Farbe und blau fluoreszierend, bei gleichzeitiger NH_3-Bildung grün fluoreszierend (letzteres auch von HOFFA[68] konstatiert) — von sämtlichen fluoreszierenden Bakterien, sowie von Pyocyaneus und Bacillus der blauen Milch gebildet wird. Andererseits vermag der gleiche Bacillus oft auch verschiedene Farbstoffe zu produzieren; so der Pyocyaneus (vgl. speziellen Teil) und in besonders auffallender Weise ein von THIRY[85] beschriebener Bac. polychromus (Kulturen in Peptonwassergelatine grün, in Peptonbouillongelatine rot, in gewöhnlicher Bouillon farblos). —

Unter den Bedingungen der Farbstoffproduktion spielen zunächst die Verhältnisse des Nährbodens eine große Rolle. Viele Arten bilden überhaupt nur auf bestimmten Nährsubstraten Farbstoff, so der Rotzbacillus und der Choleravibrio nur auf Kartoffeln, der Pyocyaneus seinen grünblauen Farbstoff nur bei Peptongehalt des Substrats, seinen rotbraunen Farbstoff in eiweißfreien Nährlösungen nur bei Gegenwart von Tyrosin (GESSARD[86]); so FRICKS[86a] Bacillus des grünen Sputums seinen Farbstoff nur aus eiweißartigen Körpern, nicht in mineralischer Nährlösung (trotz üppiger Entwicklung in letzterer). Besonders bemerkenswert ist, dass gewisse Mineralsalze für die Erzeugung der Farbstoffe unentbehrlich sind; so ist insbesondere Magnesium in Verbindung mit Schwefel (und zwar letzterer notwendig in Form von Sulfaten) nach KUNTZE[87] und NÖSSKE[88] unentbehrlich zur Farbstoffbildung des Bac. prodigiosus und pyocyaneus (wobei allerdings schon sehr geringe Mengen, etwa 0,001 $^0/_{00}$, genügen, so dass diese Bakterien geradezu als feines Reagens zum Nachweis von Spuren der genannten Salze benutzt werden können!); neben diesen beiden Elementen ist zur Erzeugung des fluoreszierenden Farbstoffs noch die Anwesenheit von Phosphaten (gleichfalls schon bei 0,001 %) erforderlich (GESSARD[86], THUMM[84], JORDAN[89]). — Ferner ist für die meisten Arten ungehinderter Zutritt des Sauerstoffs notwendige Bedingung der Farbstoffbildung; bei Sauerstoffabschluss wachsen farblose Kulturen: für Prodigiosus von LIBORIUS[90], für Pyocyaneus u. a. von WASSERZUG[91], KRAUSE[12], NOESSKE[88] nachgewiesen. Im Gegensatz hierzu bildet allerdings das Spirillum rubrum ESMARCH seinen Farbstoff gerade nur bei Luftabschluss. Bei denjenigen Arten, die des Sauerstoffzutritts zu ihrer chromogenen Funktion notwendig bedürfen, wird der Farbstoff wahrscheinlich zunächst in einer ungefärbten Vorstufe, als Leukoprodukt, ausgeschieden und dieses dann erst zum Farbstoff oxydiert. — Endlich spielen auch Temperaturverhältnisse eine wichtige Rolle; insbesondere ist bekannt (SCHOTTELIUS[93]), dass der Prodigiosus bei Bruttemperatur völlig farblos wächst. —

Ihrer chemischen Natur nach sind die von Bakterien gebildeten Pigmente sehr verschieden. Von der fluoreszierenden Substanz ist schon oben erwähnt, dass sie einen Eiweißkörper darstellt; das Pyocyanin ist nach GESSARD[94] eine den Ptomaïnen verwandte Base; der durch der Bac. cyano-

genes in der blauen Milch gebildete Farbstoff ist ein Salz, bestehend aus Ammoniak und einer fetten Säure (Hueppe & Scholl[95]); der Farbstoff des Prodigiosus steht nach Schroeter[96] in seinen Reaktionen den Anilinfarbstoffen nahe; der Farbstoff des Staphylococc. pyogen. aureus endlich ist fettartiger Natur und gehört zu den sog. Lipochromen (Zopf[97], Overbeck[98], von Schrötter[99]). —

Von Farbreaktionen sei als differential-diagnostisch besonders wichtig die von Voges & Proskauer[55] bei einem Schweinepest-Bacillus konstatierte charakteristische Rotfärbung der Peptonwasserkultur nach Kalilaugezusatz erwähnt; kein einziger unter ca. 20 untersuchten verwandten Erregern von Tierseuchen gab diese Reaktion, auch das Bact. coli nicht. — Ferner seien erwähnt die von Roger[100] angegebene Grünfärbung steriler Artischocken, sowie die von Pacinotti & Maniecki[101] beschriebene (gelbe bis braunrote) Verfärbung eines durch rohe Kaffeebohnen grün gefärbten Hühnereiweißnährbodens, — die durch bestimmte pathogene Arten in charakteristischer Weise eintreten sollen. — Ueber gefärbte Nährböden vgl. die Paragraphen II, VIII dieses Abschnitts. —

VIII. **Veränderungen der Reaktion des Nährmediums durch Säure- oder Alkalibildung** wurden zuerst von Buchner[7] und Weisser[102] durch Lackmuszusatz zu den gewöhnlichen Nährböden bestimmt; doch machten sich dabei die gleichzeitig stattfindenden reduzierenden Wirkungen der Bakterien in störender Weise bemerkbar. Eine sehr geeignete Methode schuf Petruschky[11] durch Verwendung von Lackmusmolke; nur wenige Arten (Hühnercholera, Kaninchenseptikämie, Mäuseseptikämie) lassen ihre Reaktion unverändert; die meisten Arten bringen eine sowohl ihrem Sinne, als auch quantitativ unter gleichen Versuchsbedingungen, annähernd konstante Veränderung der Reaktion hervor, so zeigten sich als Säurebildner (in aufsteigender Reihe) Tetragenus, Typhusbacillus, Bac. Friedländer, Pfeiffers Kapselbacillus; Alkali wurde gebildet von Staphylococc. pyogen. aureus, Streptococcus, Pyocyaneus, Proteus, den Bazillen der Schweineseuche und des Schweinrotlaufs, dem Choleravibrio und verwandten Arten. — In scheinbarem Gegensatz zu diesen Beobachtungen Petruschkys stehen die Versuche v. Sommarugas[20], der bei Züchtung in gewöhnlichen Nährmedien (und bei Titration mit Rosolsäure) fast ausschließlich Alkalibildung fand; der Widerspruch löste sich durch eine spätere Versuchsreihe desselben Autors[103] mit glycerinhaltigen Nährböden, wo durch Abspaltung von Säure aus dem Glycerin die alkalischen Stoffwechselprodukte neutralisirt werden und sogar saure Reaktion eintreten kann (bestätigt von Burri[104]). Hellin[105] und Th. Smith[106] gelang es sogar nachzuweisen, dass in einer und derselben Kultur (Gärungsröhrchen) zu gleicher Zeit, in der Tiefe, unter anaëroben Verhältnissen, Säurebildung durch Zersetzung des Zuckers, an der Oberfläche, bei Luftzutritt, Alkalibildung durch das aërobe Wachstum der Kultur stattfinden kann. (Ueber die bei solchen Versuchen mögliche Fehlerquelle, durch den nicht zu vernachlässigenden und dabei inkonstanten Zuckergehalt des Fleischsaftes und über die Beseitigung desselben durch 24 stündige Vergärung des Fleischsaftes vor seiner Verwendung zur Nährbodenbereitung vgl. S. 79 (Smith). Im allgemeinen lässt sich hiernach sagen, dass die Säurebildung stets auf einer Spaltung von Zucker (oder ähnlicher Substanzen, wie Glycerin etc.) beruht; während die Alkalibildung ein synthetischer Vorgang ist und mit Wachstum und Vermehrung der Bakterien in innigem ursächlichem Zu-

sammenhang steht. Besonders charakteristisch treten diese Verhältnisse beim Diphtheriebacillus zu Tage. Nach ROUX & YERSIN[107] und MADSEN[108] ist der normale Typus der Reaktionsveränderungen in einer Diphtheriekultur der Art, dass nach einem Stadium vorübergehender Säuerung zunächst Abnahme der Acidität und dann allmählich zunehmende Alkalinität eintritt. Daneben unterscheidet SPRONCK[109] zwei abweichende Typen; bei dem einen bleibt die Kultur dauernd sauer (auch von MADSEN[108a] bestätigt); bei dem andern tritt von vornherein, ohne jedes Stadium der Acidität, eine mehr und mehr zunehmende Alkaleszenz ein (von MADSEN[108b] nicht bestätigt, aber durch VAN TURENHOUT[110] und COBBETT[111] in völlig zuckerfreien Kulturen erhalten). Die gänzlich verschiedene biologische Dignität der sauren und alkalischen Stoffwechselprodukte dokumentiert sich hier noch darin, dass nur im alkalischen Stadium der Kulturen Toxinbildung eintritt. Die Säurebildung in den Diphtheriekulturen entspricht der Zersetzung des im Nährboden enthaltenen Zuckers (daher in völlig zuckerfreiem Substrat fehlend!), die Alkalibildung dem Wachstum der Kultur. Ob nun aber, wie SPRONCK[109], VAN TURENHOUT[110] und HELLSTRÖM[112] wollen (gemäß dem Nachweis des schädigenden Einflusses selbst geringer Glukosemengen in der Kultur; vgl. auch S. 79), der durch dauernde Acidität und Mangel von Giftprodukten charakterisierte abweichende Typ wirklich durch anfängliches Vorhandensein einer etwas größeren Zuckermenge in der Bouillon hervorgebracht wird, muss doch nach den eingehenden Versuchen MADSENS[108] und HILBERTS[113] zweifelhaft bleiben; beide Autoren fanden weder den größeren oder geringeren Zuckergehalt, noch alle sonst durchgeprüften Versuchsbedingungen als ausschlaggebend; einzig durch extrem hohe oder niedrige initiale Werte der Alkaleszenz des Nährbodens gelang es, den Verlauf der Reaktionsänderungen in konstanter eindeutiger Weise zu bestimmen, indem in sehr schwach alkalischem Substrat der rein saure (abweichende) Typ zu Tage trat (übrigens analog auch für den Gonococcus von LAITINEN konstatiert), während in stark alkalischem Substrat der normale Typ konstant erzielt wurde; innerhalb dieser beiden weit auseinanderliegenden Extreme aber waren die Resultate durchaus inkonstant, selbst bei (soweit zu beurteilen) völlig gleicher Versuchsanordnung; sei es, dass die natürliche Variationsfähigkeit des Bacillus oder ungekannte kleinste Abweichungen der Versuchsanordnung hierbei bestimmend einwirkten. Für die Wirksamkeit solcher kleinster Differenzen spricht auch der durchaus inkonstante Ausfall der Versuche TATAROFFS[114] in Petruschkyscher Lackmusmolke. —

Hiernach kam von einer allgemeinen schematischen Einteilung der Bakterien in Säure und Alkalibildner keine Rede sein; dagegen kann die Bestimmung der Reaktionsänderung sehr wohl zur diagnostischen Unterscheidung zwischen nahe verwandten Arten dienen. In dieser Hinsicht sei besonders die Unterscheidung des Typhusbacillus von dem ihm sonst sehr ähnlichen Bac. faecalis alcaligen. PETRUSCHKY[115] hervorgehoben; ein Bacillus, der Lackmusmolke stark säuert oder gar alkalisch macht, ist sicher kein Typhusbacillus (A. FISCHER[116]). Anderseits haben CAPALDI & PROSKAUER[117] nachstehende charakteristische Unterschiede zwischen Typhusbacillus und Bact. coli (verschiedenster Herkunft) konstatiert; in einer Lösung von 2% Pepton (Witte) + 0,1% Mannit ruft der Typhusbacillus bei 37° nach 20^h deutliche Säuerung hervor, während bei Coli noch die anfängliche schwache Alkaleszenz vorhanden; umgekehrt bewirkt Coli starke Säuerung in eiweißfreier Asparaginlösung, in der Bac. typhi fast gar nicht gedeiht.

In hübscher Weise lässt sich die Säurebildung nach BEIJERINCK[118] in Gelatineplatten demonstrieren, die mittelst einer dichten Aufschwemmung feingeschlämmter Kreide undurchsichtig gemacht sind: jede säurebildende Kolonie erzeugt um sich herum durch Auflösung der Kreide einen hellen Hof. — KAUFMANN[119] macht die Reaktionsveränderungen in einem mit Dekokt von Jequiritysamen versetzten Nährsubstrat sichtbar, welches bei neutraler Reaktion gelb ist, durch Säuren entfärbt und durch Alkali grün gefärbt wird. Ferner hat ROMOND[120] einen auf Reaktionsveränderung sich basierenden gefärbten Nährboden zur Unterscheidung von Typhusbacillus und Bact. coli angegeben.

Betreffs der qualitativen Untersuchung der bei Spaltung der Zuckerarten durch verschiedene Arten erzeugten Säure vgl. Kapitel »Gärung«.

Litteratur zum Abschnitt „Stoffwechselprodukte".

I. Allgemeines: [1] GRIMBERT, Ann. de l'Inst. Pasteur 1900, Nr. 1; C. r. soc. biol. 1898, 385 & 1135. — [2] HUGOUNENCQ & DOYON, Comptes rendus de la soc. de biol. 1897, p. 198; 1898, p. 635 & 835. — [2a] HERAEUS, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 1886. — [3] PERDRIX, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1888, 354.

II. Reduktionsvorgänge: [4] EHRLICH, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin 1885. — [5] HELMHOLTZ, Archiv f. Physiologie, 1843. — [6] CAHEN, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 2, 386. — [7] BUCHNER, Archiv f. Hyg., Bd. 3, 361. — [8] BEHRING, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 6, 177. — [9] SPINA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 71, 1887. — [10] BAGINSKY, Deutsche med. Wochenschr., 1888. — [11] PETRUSCHKY, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, 657, 1889. — [12] WÜRTZ, Le bulletin médical, 1891. — [13] KASHIDA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 1897. — [14] ROSIN, Münch. med. Wochenschr., 1899, S. 1456. — [15] TH. SMITH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19, Nr. 6/7, 1896. — [16] MÜLLER, ebd., Bd. 26, p. 51 u. 801, 1899. — [17] M. NEISSER & F. WECHSBERG, Münchener medicin. Wochenschr., 1900, Nr. 37; Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 330, 1901. — [18] KITASATO & WEYL, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8. — [19] WOLFF, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 849, 1900. — [20] v. SOMMARUGA, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 290. — [21] UFFELMANN, Berliner klin. Wochenschr., 1891. — [22] ROSZAHEGYI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 1887. — [23] GASSER, Arch. de méd. expér. et d'anat. path., 1890. — [24] NÖGGERATH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3., 481, 1888. — [25] MARPMANN, ebd., Bd. 16, 1894. — [26] MANKOWSKY, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 283. — [27] ROTHBERGER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 513, 1898; Bd. 25, S. 15 u. 69, 1899. — [28] SCHEFFLER, ebd., Bd. 28, 199, 1900. — [29] CESARIS-DEHMEL, ebd., Bd. 26, 529, 1899. — [30] SCHEURLEN, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 33, 135, 1900. — [31] KLETT, ebd., Bd. 33, 137, 1900. — [32] MICHAELIS, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 763, 1901.

III. Schwefelwasserstoff-Entwicklung: [33] STRASSMANN & STRECKER, ref. ebd., I. Abt., Bd. 4, Nr. 3, 1888. — [34] F. MÜLLER, Berl. klin. Wochenschr., 1887, Nr. 23. — [35] HÄRTLING, Inaug.-Diss., Berlin 1886. — [36] ROSENHEIM & GUTZMANN, Fortschr. d. Med., 1887, 345; Deutsche med. Wochenschr., 1888, Nr. 10. — [37] KARPLUS, Virchows Archiv, Bd. 131, S. 210. — [38] SAVOR, Wiener klin. Wochenschr., 1895, Nr. 8/9. — [39] MORRIS, Archiv f. Hyg., Bd. 30, 304. — [40] MÜLLER, Centralbl. f. innere Med., 1896, Nr. 26. — [41] PETRI & MAASSEN, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 8, 319 u. 490. — [42] STAGNITTA-BALISTRERI, Archiv f. Hyg., Bd. 16, S. 10. — [43] RUBNER, Bd. 12, 78. — [44] HUEPPE & SCHOLL, Centralbl. f. Bakt., 1888, Nr. 4. — [45] KEMPNER, Archiv f. Hyg., Bd. 21, 317. — [46] R. PFEIFFER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11. — [47] ZENTHÖFER, ebd., Bd. 16, 362. — [48] DÖNITZ, ebd., Bd. 20, 1895. — [49] HAMMERL, ebd., Bd. 18, 153, 1895. — [50] ABEL & DRÄER, ebd., Bd. 19, 61, 1895. — [51] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, 196, 1899.

IV. Indolbildung: [52] KITASATO, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 7, 519. — [53] PETRI, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. 6, 1. — [54] BIENSTOCK, Archiv f. Hyg., Bd. 39, 390. — [55] VOGES & PROSKAUER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28, S. 20, 1898. — [56] GORINI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, 791, 1893. — [57] TH. SMITH, Journ. of exper. Med., 1897, vol. II, 543; vol. III, 647. — [58] PECKHAM, ebd., 1897, vol. II, 549. — [59] SEELIG, Virchows Archiv, Bd. 146. — [60] BLEISCH, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14, 103. — [61] PALMIRSKI & ORLOWSKI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 358, 1895. — [62] LIEBREICH, Berliner klin. Wochenschr., 1893, 1102. — [63] DIEUDONNÉ, Arb. d. Kaiserl. Gesundheitsamts, Bd. 11, 508.

V. Verschiedene Eiweißzersetzungen und eiweißartige Stoffwechselprodukte: [63a] RUPPEL, Zeitschr. f. physiolog. Chem., Bd. 26, 218. —

[64] ZINNO, Riforma medica, 1893, 218. — [65] GILBERT & FOURNIER, C. r. soc. biolog., 1896, No. 1. — [66] HUGOUNENCQ & DOYON, ebd., 1896, p. 429. — [67] LIBMANN, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 293, 1900. — [67a] NOGUÈS & WASSERMANN, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, S. 99. — [68] HOFFA, Münch. med. Wochenschr., 1891, Nr. 14. — [69] CHARRIN & DESPREZ, C. r. soc. biolog., 1898, 209. — [70] LEPIERRE, ebd., 1898, 284. — [71] MALERBA & SANNA-SALARIS, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 15, 535. — [72] COLLA & FORNACA, Riforma medica, 1895, 217. — [73] BABES, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 669.

VI. Krystallinische u. gasförmige Stoffwechselprodukte: [74] NOWAK & CIECHANOWSKI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, 679, 1896. — [75] DORSET, ebd., Bd. 20, Nr. 6/7, 1896. — [76] H. MAYER, ebd., Bd. 25, 747, 1899. — [77] FRANKLAND, ebd., Bd. 24, 609. — [77a] STEWART, Journ. of exper. Med., 1899, vol. III, 235.

VII. Farbstoffe und Farbreactionen: [78] citiert nach KRUSE in Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl., Bd. I, 493. — [79] ANDREJEW, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 160. — [79a] DE SIMONI, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 763, 1899. — [80] FERCHMIN, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 13, 103, 1893. — [81] THÉVENIN, ref. ebd., Bd. 25, 827, 1899. — [82] BEIJERINCK, Bot. Zeitung, 1891. — [83] GALEOTTI, Lo Sperimentale, 1892, fasc. 3. — [84] THUMM, Arb. a. d. bakt. Institut Karlsruhe, 1895, I, 3. — [85] THIRY, C. r. soc. biolog., 1896, 885. — [86] GESSARD, ebd., 1898, 1033; Ann. Pasteur, 1892, 801. — [86a] FRICK, Virchows Archiv, Bd. 116. — [87] KUNTZE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 34, 169, 1900. — [88] NÖSSKE, ref. Münch. med. Wochenschr., 1900, 874. — [89] JORDAN, ref. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 5, 655, 1899. — [90] LIBORIUS, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 115, 1886. — [91] WASSERZUG, Ann. Pasteur, 1887, 581. — [92] KRAUSE, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 773, 1900. — [93] SCHOTTELIUS, Biolog. Stud. üb. d. Prodigiosus, Leipzig 1887. — [94] GESSARD, Ann. Pasteur, 1890, 88. — [95] HUEPPE & SCHOLL, Fortschr. d. Medic., 1889, 407. — [96] SCHROETER, Cohns Beitr. z. Biologie d. Pflanzen, I. Heft 2, 109, 1875. — [97] u. [98] zitiert nach Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl., Bd. I, 177. — [99] VON SCHRÖTTER, Centralbl. f. Bakt., Abt. I., Bd. 18, 78, 1895. — [100] ROGER, ref. ebd., Bd. 25, 256, 1899. — [101] PACINOTTI & MANIECKI, ref. ebd., Bd. 25, 257, 1899.

VIII. Säure- und Alkali-Bildung: [102] WEISSER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 335, 1886. — [103] v. SOMMARUGA, ebd., Bd. 15., 291. — [104] BURRI, Archiv f. Hyg., Bd. 19, 29. — [105] HELLIN, ebd., Bd. 21, 308. — [106] TH. SMITH, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 1, 1895. vgl. auch [57]. — [107] ROUX & YERSIN, Ann. Pasteur, 1888. — [108] MADSEN, a) Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 26, 157, 1897; b) Polemik contra Hellström [112]: Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 712, 1899. — [109] SPRONCK, Ann. Pasteur, 1895. — [110] VAN TURENHOUT, Inaug.-Diss., Utrecht 1895; ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 295. — [111] COBBETT, Ann. Pasteur, 1897, 251. — [112] HELLSTRÖM, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 170 u. 223, 1899. — [113] HILBERT, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 157, 1898. — [114] TATAROFF, Inaug.-Diss. Dorpat, 1891. — [115] PETRUSCHKY, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19, Nr. 6/7, 1896. — [116] A. FISCHER, ebd., Bd. 25, 693, 1899. — [117] CAPALDI & PROSKAUER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23, 452, 1896. — [118] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 9, 781, 1891. — [119] KAUFMANN, ebd., Bd. 10, Nr. 2/3, 1891. — [120] ROMOND, C. r. soc. biolog., 1896, 883.

H. Ferment- und Gärwirkungen pathogener Bakterien.

I. Allgemeines. — Begriffsbestimmung und Unterschied zwischen Ferment- und Gärwirkung. Bei gewissen Arten von Bakterien und unter bestimmten Versuchsbedingungen gelangen, außer dem gewöhnlichen Stoffwechsel, noch andere chemische Zersetzungen im Nährmaterial zur Beobachtung, die das sehr auffallende gemeinsame äußerliche Charakteristikum aufweisen, dass die Quantität der gebildeten Zersetzungsprodukte ganz unverhältnismäßig groß ist im Vergleich zu der plastischen Thätigkeit der bei diesen Prozessen ursächlich beteiligten Mikroben. Diese Prozesse werden als Ferment- (oder Enzym-) und Gärwirkungen bezeichnet. Die äußere Aehnlichkeit zwischen beiden Arten von Prozessen hat früher vielfach Anlass gegeben, dieselben als völlig identisch anzusehen und mit dem gemeinsamen Namen »Fermente« (auch gegenwärtig in den romanischen Sprachen für beide der oben ge-

nannten Vorgänge gebraucht!) zu belegen; und auch, nachdem man sich über die Begründung einer prinzipiellen Scheidung beider Prozesse klar geworden war, hielt es oft schwer, im gegebenen Fall sich in der einen oder anderen Richtung zu entscheiden; so wurde z. B. die gegenwärtig mit voller Sicherheit als einfache Enzymwirkung erkannte ammoniakalische Zersetzung des Harns früher als »Harngärung« aufgefasst. Die Unterscheidung wird oft noch dadurch erschwert, dass der gleiche Mikrob gleichzeitig Enzym- und Gärwirkung auszuüben vermag. Der prinzipielle Gegensatz zwischen Gärung einerseits und Ferment-(Enzym-)Wirkung andererseits liegt in folgendem:

Die Gärwirkung ist eine unmittelbare Funktion des lebenden Plasmas und dient demselben als Energiequelle — geradeso wie die Ernährung und Sauerstoffatmung (für welch letztere ja die Gärung unter gewissen Umständen sogar vicariierend eintreten kann; vgl. oben bei Anaërobiose, S. 78); die Gärwirkung ist mit einem Wort der Lebensprozess selbst unter bestimmten äußeren Bedingungen des Nährsubstrats.

Die Fermentwirkung hingegen ist nicht an das lebende Plasma direkt gebunden und dient dem Mikroben niemals als Energiequelle; ihr Träger ist ein von dem lebenden Plasma erzeugter Stoff, der, selbst leblos und von den lebenden Mikroben trennbar, auch im isolierten Zustand seine Wirkung ungestört selbständig fortsetzt. Die Ferment-(Enzym-)Wirkung steht völlig außerhalb des Lebensprozesses; die chemische Arbeit, welche durch diese Prozesse geleistet wird, dient nicht zum Aufbau neuer Zellleiber (wie dies von Miquel[1] für die ammoniakalische Harnzersetzung speziell nachgewiesen ist, indem die Bakterien nicht den Harnstoff, sondern die im Medium vorhandenen eiweißähnlichen Substanzen zu plastischen Zwecken verwenden, so dass daher der Eiweißstickstoff der Kultur nicht vermehrt, sondern vermindert wird) — sondern die Fermentwirkung wird lediglich zur Zerlegung chemischer Stoffe im Nährsubstrat verbraucht. Indirekt kann freilich das Resultat dieser, außerhalb des eigentlichen Lebensprozesses stattfindenden, Fermentwirkung dem lebenden Mikroben zustatten kommen, indem aus einem ursprünglichen zur Ernährung unverwendbaren Stoff (z. B. Stärke) Spaltungsprodukte (Zucker) gebildet werden, die nunmehr der Mikrob zu assimilieren vermag; infofern stellen die Enzyme ein wichtiges Hilfsmoment für die Ernährung der Mikroben dar. Das ändert aber nichts an dem prinzipiellen Gegensatz im energetischen Sinne, wonach der Spaltungsprozess an sich für das Leben der betreffenden Mikroben gleichgültig ist, während der Gärprozess eine unmittelbare Energiequelle, ja das Leben selbst unter einer bestimmten Form darstellt. Dieser energetische Gegensatz äußert sich in der ganz verschiedenen Dignität der Gär- und Enzymwirkungen vom chemischen Standpunkt aus. Bei den echten Gärwirkungen handelt es sich um tiefgreifende Zersetzungen des Moleküls der gärfähigen Substanz; die Gärprodukte sind im gärfähigen Molekül nicht etwa präformiert als solche enthalten, um durch einfache Spaltung freizuwerden, sondern sie werden unter bedeutenden Umlagerungen der Atome innerhalb des gärfähigen Moleküls erst neugebildet, und meist ist es noch nicht möglich, mit chemischen Reaktionen das gleiche Resultat zu erreichen. Ganz anders bei den Wirkungen der isolierbaren Fermente (Enzyme); hier handelt es sich stets um einfache hydrolytische Spaltungen, die auch künstlich auf rein

chemischem Wege leicht nachzuahmen sind, und bei denen die im Ausgangsmittel präformiert vorhandenen Gruppen freigegeben werden.

Auf dem soeben dargelegten energetischem Gegensatz zwischen Ferment (Enzym) und Gärung muss um so größerer Nachdruck gelegt werden, als die sonstigen früher angegebenen Unterschiede beider Prozesse nach den Entdeckungen der neueren Zeit nicht mehr als durchgreifend zu betrachten sind. So hat man früher insbesondere großen Wert darauf gelegt, dass die Fermente (Enzyme) chemisch isolierbare Körper sind, mit denen sich die gleiche Wirkung auch im Reagensglas reproduzieren lässt, während die echte Gärwirkung von den lebenden Mikroben unzertrennlich sein sollte. Nachdem jedoch E. Buchner[2] der Nachweis gelungen ist, dass auch mit zellfreiem Hefepresssaft (der sog. Zymase) echte alkoholische Gärung, genau wie mit der lebenden Hefe selbst, sich hervorrufen lässt, ist dieser Unterschied nicht mehr durchgreifend. Hingegen wäre es durchaus verfehlt, auf diese Thatsache hin die alkoholische Gärung als bloße Enzymwirkung aufzufassen; die Rolle, welche dieselbe als Energiequelle für den Erreger spielt, sowie die außerordentlich komplizierte Zersetzung, die dem Prozeß offenbar zu Grunde liegt, sprechen durchaus dagegen. Die Zymase ist vielmehr als überlebendes Plasma aufzufassen; es ist ja auch schon anderweitig gelungen, Wirkungen, die ausschließlich dem lebenden Mikroben (niemals seinen Stoffwechselprodukten) zukamen, durch vorsichtige Abtötung mit dem überlebenden Plasma des Mikroben zu reproduzieren, so z. B. das Bild der Choleraerkrankung bei Meerschweinchen mit abgetöteten Kulturen (Pfeiffers primären Toxinen), die Bildung des Tuberkels durch Impfung mit abgetöteten Tuberkelbazillen u. s. w. — Ein anderer Unterschied zwischen echter Gärwirkung und hydrolytischer Spaltung durch Enzym wurde früher sehr betont; es ist dies die sehr ungleiche Resistenz gegenüber schädigenden äußeren Einwirkungen, die bei den Enzymen sehr viel größer ist als bei den lebenden Gärungserregern und ihre Wirkung unter Bedingungen (z. B. bei höheren Temperaturen, sowie bei Gegenwart gewisser Gifte) fortbestehen ließ, die jeden Lebens- und Gärprozess völlig ausschließen. Aber dieser Unterschied, so zutreffend er in den meisten Fällen sein mag, ist nicht mehr allgemein haltbar, seitdem Miquel[1] nachgewiesen hat, dass die Urase, das bei der ammoniakalischen Harnzersetzung wirksame Ferment, fast die Labilität des lebenden Plasmas besitzt.

So viel zum Verständnis des Begriffes und des prinzipiellen Gegensatzes zwischen Ferment (Enzym) einerseits, Gärung andererseits. Ein näheres Eingehen auf dieses hochinteressante Gebiet müssen wir uns in diesem, für den Mediziner geschriebenen Handbuch versagen und verweisen auf Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl. I. Bd.; daselbst auch in der Einleitung die historische Entwicklung der Lehre von den Mikroorganismen als Gärungserreger. — Im folgenden werden nur diejenigen Ferment- und Gärwirkungen kurz beschrieben, die entweder bei pathogenen Mikroben selbst beobachtet sind oder die sonst ein medizinisches Interesse bieten.

II. **Fermente bei pathogenen Bakterien.** Ihrer chemischen Wirkungsweise nach teilt man die Fermente ein in diastatische (welche Stärke verzuckern), invertierende (welche Rohrzucker und andere Disaccharide in die sie zusammensetzenden Monosaccharide, z. B. Trauben- und Fruchtzucker, spalten), peptonisierende (welche die Eiweiß-

stoffe in lösliche diffundierbare Produkte spalten), Labfermente (welche das Kaseïn der Milch ausfällen), harnstoffspaltende und fettspaltende Fermente.

Diastatische Fermentwirkung ist unter den pathogenen Bakterien zuerst von Bitter[3] beim Choleravibrio und Maumus[4] beim Milzbrandbacillus nachgewiesen, sowie bei Milchsäurebazillen von Hueppe[5]. Die Reindarstellung dieser Fermente bei den genannten und einigen anderen Arten gelang Fermi[6]; keine diastatische Wirkung zeigten Staphylococc. pyogen. citreus, Pyocyaneus und Prodigiosus. Auch auf stärkefreiem Nährboden sah Fermi Bildung des Ferments eintreten; dagegen blieb dieselbe bei Züchtung auf eiweißfreiem Substrat aus.

Invertierendes Ferment kommt bei Bakterien selten vor; Fermi & Montesano[7] fanden dasselbe (trotz umfangreicher Untersuchungen von etwa 70 Arten) nur bei einigen Saprophyten, sowie inkonstant beim Choleravibrio und beim Vibrio Metschnikoff. Die Fermentbildung findet auch auf zucker- oder eiweißfreien Nährsubstraten statt.

Peptonisierende Fermente sind bei den Bakterien, und speziell bei den pathogenen Arten sehr häufig vertreten; ihre Anwesenheit dokumentiert sich durch die Verflüssigung der Gelatine und anderer Eiweißnährböden (Serum u. s. w.) und ist demnach auch von praktischer Bedeutung für die Erkennung der Arten. Der Nachweis, dass die Gelatineverflüssigung durch eine echte Fermentwirkung, unabhängig von der lebenden Bakterienzelle zustande kommt, wurde zuerst von Bitter[3] geführt; eine durch halbstündige Erhitzung auf 60° abgetötete Cholerakultur zeigte intensives peptonisierendes Vermögen. Rietsch & Sternberg[8] zeigten, dass peptonisierende Fermente sich nur in Kulturen solcher Arten nachweisen ließen, die den Gelatinenährboden verflüssigen, während Kulturen nicht-verflüssigender Arten (Tuberkel- und Typhusbacillus) solche Fermente völlig vermissen lassen. Die Reindarstellung der peptonisierenden Fermente beim Choleravibrio, beim Vibrio Finkler-Prior, Pyocyaneus und Prodigiosus sowie einigen anderen saprophyt. Arten gelang Fermi[6]; die intensivste Wirkung zeigte das Ferment des Finkler-Prior.

Die chemische Wirkung des proteolytischen Ferments des Milzbrandbacillus wurde von Haukin & Wesbrook[8a] genau untersucht. Die peptonisierenden Fermente der Bakterien sind nur bei alkalischer Reaktion wirksam; schon geringe Acidität wirkt hemmend, während selbst ein starker Ueberschuss an Alkali leicht vertragen wird. Diese Fermente ähneln also in ihrer Wirkung dem Trypsin; wie dieses letztere, so sind auch einige der peptonisierenden Fermente der Bakterien ziemlich stark widerstandsfähig gegen trockene Hitze, so erträgt das Ferment des Vibrio Finkler-Prior eine 10 Minuten dauernde Erhitzung auf 120—140°. Gegen feuchte Hitze sind sie weniger widerstandsfähig; das Ferment des Finkler-Prior wird unter Einwirkung feuchter Hitze bei 70°, das des Prodigiosus schon bei 55° zerstört. Im feuchten Zustand aufbewahrt, verlieren die Fermente ihre Wirksamkeit, während sie im trockenen Zustand lange haltbar sind. — Schädigende Einwirkungen (Licht, Gifte), welche auf die Bakterien entwicklungshemmend oder abtötend wirken, beeinträchtigen auch die Fermente; jedoch sind letztere viel widerstandsfähiger als die Bakterien und selbst als die Sporen.

Die Fermente vermögen nicht nur Gelatine, sondern auch geronnenes Serum- und Hühnereiweiß, sowie Fibrin und das Kaseïn in der Milch zu peptonisieren; jedoch ist dies nicht bei allen Arten der Fall; insbesondere ist Fibrin schwieriger peptonisierbar als Gelatine und wird daher durch manche verflüssigende Arten überhaupt nicht angegriffen. — Der Chemismus der

Spaltung des Kaseins durch die toxisch wirkenden peptonisierenden Bakterien der Milch (FLÜGGE[9]) ist durch LÜBBERT[10] und KALISCHER[11] untersucht; ersterer Autor stellte fest, dass die toxische Wirkung dieser Bakterien nicht durch ein giftiges Produkt (etwa ein Pepton) bedingt wird, sondern an die Zellleiber der Bakterien selbst gebunden ist; KALISCHER bestimmte durch getrennte Versuchsreihen, welchen Anteil an der Kaseinspaltung das isolierbare Ferment und welchen außerdem die lebenden Zellen haben; durch das Ferment allein würden Pepton, Leucin, Tyrosin, etwas NH_3 und aromatische Oxysäuren gebildet; abgesehen von den letzteren, herrscht also völlige Uebereinstimmung mit der Trypsinwirkung. Auch CACACE[11a] konnte durch chemischen Nachweis der bekannten Proto- und Deuteroalbumosen nachweisen, dass die Proteolyse bei Bakterien prinzipiell ebenso verläuft, wie bei höheren Lebewesen. — Bemerkenswert ist die Störung bezw. völlige Hemmung der Gelatine-Verflüssigung durch Anwesenheit von Zucker im Nährsubstrat; AUERBACH[12] hat festgestellt, dass es sich hier nicht um eine Hemmung der Wirksamkeit des Ferments durch die aus dem Zucker gebildete Säure handelt, sondern dass die Bildung des Ferments selbst durch Zuckergehalt des Nährbodens gestört oder gehemmt wird. Unter den übrigen notwendigen Vorbedingungen für die Bildung der peptonisierenden Fermente ist Eiweißgehalt des Nährbodens und ungehinderter Zutritt des Sauerstoffs hervorzuheben; bei Sauerstoffabschluss (LIBORIUS[13]) geht die Verflüssigung der Gelatine viel langsamer vor sich (abgesehen von einigen Anaëroben). Nach KLEIN[14] zeigen beim Milzbrandbacillus die aus Sporen hervorgegangenen Kolonien ein viel intensiveres peptonisierendes Vermögen als die aus vegetativen Formen entstandenen. Gewisse Alkaloide vermögen bei einigen Arten die Bildung der Fermente völlig hintanzuhalten, ohne dass dabei das Wachstum der betr. Bakterien irgendwie leidet. — Den peptonisierenden Enzymen nahe steht auch die Pyocyanase (EMMERICH und LOEW[15]), welcher die Eigenschaft zukommt, lebende Bakterienleiber (Milzbrandbazillen) aufzulösen. Näheres im speziellen Teil beim Bac. pyocyaneus.

Labfermente, die eine Ausfällung des Kaseïns bei alkalischer oder schwach saurer Reaktion der Milch bewirken, kommen insbesondere den FLÜGGEschen[9] peptonisierenden Bakterien der Kuhmilch zu, die übrigens (vgl. oben) auch ein tryptisches Ferment bilden und demnach das ursprünglich ausgefällte Kaseïn nachträglich wieder auflösen. Außerdem sind Labfermente beim Milzbrandbacillus (ROGER[16]), beim Choleravibrio (SCHOFFER[17]) und beim Prodigiosus (GORINI[18]) gefunden, das letztere Ferment zeichnet sich durch seine bedeutende Widerstandsfähigkeit gegen Hitze aus. COHN[19] gelang die Reindarstellung des Labferments verschiedener Arten; nach seinen, sowie AUERBACHS[12] Untersuchungen, gleichen diese von Bakterien gebildeten Fermente ganz dem gewöhnlichen Lab des Kälbermagens.

Harnstoffspaltendes Ferment, welches die ammoniakalische Zersetzung des Harns bewirkt, war schon von MUSCULUS[20] in cystitischem Harn nachgewiesen worden. Die Reindarstellung und das eingehende Studium dieses äußerst leicht zersetzlichen Ferments, Urase genannt, gelang MIQUEL[1]; schon bei Berührung mit dem atmosphärischen Sauerstoff zersetzt sich dieses Ferment und ist nur bei 0° einige Wochen haltbar. Hierdurch ist erwiesen, dass die ammoniakalische Zersetzung des Harns, die früher vielfach als echte Gärung angesehen war (wozu allerdings ihr äußerst einfacher Chemismus, eine hydrolytische Spaltung, nicht recht passte) eine reine Enzymwirkung ist. Die Urase wird von vielen verschiedenen Bakterienarten gebildet (nach Miquel etwa von 60). Für die ätiologischen Beziehungen des Bac. proteus zur Cystitis ist bemerkenswert, dass er sowohl in neutraler als in alkalischer Lösung energisch

Harnstoff zersetzt (Brodmeier[20a]). Quantitative Untersuchungen über die Vermehrung der betr. Bakterien und die durch sie hervorgebrachte Harnzersetzung verdanken wir Burchard[21]; die Gewichtseinheit eines besonders energisch wirksamen Micrococc. ureae zersetzte pro Stunde circa das 180—1200fache ihres Gewichtes an Harnstoff. Hier sei auch die Spaltung der Harnsäure in Harnstoff und Ammoniumkarbonat (Gérald[22]), sowie die durch Eiterkokken bewirkte Spaltung der Hippursäure (Crisafulli[23]) erwähnt.

Fettspaltendes Ferment (Lipase) ist bisher nur beim Tuberkelbacillus von Carrière[24] nachgewiesen; die Befunde von v. Sommaruga[25] über Fettspaltung in Kulturen, sowie von Rubner[26] über Fettspaltung im Boden sind wahrscheinlich als direkte Leistung der lebenden Bakterienzelle aufzufassen.

III. **Die in medizinischer Hinsicht wichtigsten Gärprozesse.** Vergärungen von Kohlehydraten, insbesondere des Traubenzuckers, weniger häufig des Rohrzuckers und Milchzuckers, finden sich bei einer ganzen Reihe von pathogenen Bakterien; das Vorhandensein der Gärung und die Natur der Gärprodukte können oft als differential-diagnostische Merkmale verwendet werden. In vielen Fällen genügt es festzustellen, ob auf zuckerhaltigen Medien Gasbildung stattfindet oder nicht; insbesondere bildet das Fehlen der Gasbildung in Zuckeragar ein charakteristisches Merkmal für den Typhusbacillus gegenüber den meisten Coli-Arten. Die Gase bestehen meist aus H_2 und Co_2 in wechselndem Verhältnis (Th. Smith[27], Strong[27a]). Lépine, Lyonnet & Martz[28] fanden bei Eiterkokken und Typhusbazillen eine alkoholische Vergärung des Traubenzuckers. Genauer untersucht sind folgende Gärungen: Bac. cavicida vergärt Traubenzucker, mit Bildung von Propionsäure als Hauptprodukt (Brieger[29]); Bac. Friedländer vergärt sowohl Traubenzucker als Mannit, mit Bildung von Essigsäure als Hauptprodukt, sowie mit reichlicher Gasproduktion (ca. 13 Moleküle CO_2 auf 10 Moleküle H_2) (Frankland, Stanley & Frew[30]); Glycerin zersetzt der Bac. Friedländer und einige (mit ihm identische?) Wasserbazillen unter Bildung von Linksmilchsäure, — Laktose unter Bildung von Bernsteinsäure (Grimbert[30a]). Der Milzbrandbacillus zersetzt (Napias[31]) Stärke und Zucker unter Bildung von Milchsäure als Hauptprodukt, daneben in den ersten Phasen der Kultur Ameisensäure, später Essigsäure; Jwanow[31a] fand daneben stets noch Kapronsäure. Verschiedene Vergährungen der Zuckerarten durch Bact. coli sind von Baginsky[32], Bovet[33], Harden[34] und Bienstock (nach letzterem Autor ausschließlich Bildung von Bernsteinsäure) beschrieben; der Pneumococcus erzeugt als Hauptprodukt Ameisensäure (Würtz & Mosny[33a]); der Staphylococc. pyogen. aureus produziert nach Lübbert[35] in Milch, sowie in Lösungen von Zuckerarten, Buttersäure und Milchsäure; der Diphtheriebacillus zersetzt den Milchzucker unter Bildung von Alkohol, Aldehyd, flüchtigen und nicht-flüchtigen Säuren (Feinberg[36]); der Bac. oedemat. malign. erzeugt nach Kerry & Fränkel[37] bei anaërober Vergärung des Traubenzuckers Aethylalkohol, Ameisensäure, Buttersäure und Milchsäure. — Von besonderem praktischen Interesse sind die Untersuchungen über das Gärvermögen der Darmbakterien des Säuglings (vgl. im speziellen Teil); Escherich[38] konstatierte für seinen Bac. lactis aërogenes intensive Vergärung des Zuckers mit Bildung von Milchsäure als Hauptprodukt; Baginsky[32] beschrieb eine Vergärung des Milchzuckers und der Stärke mit hauptsächlicher Bildung von Essigsäure; Sommerfeld[39] fand bei einer Milchzuckervergärung durch einen Colibacillus aus Säuglingsstuhl CO_2, Alkohol, Ameisen-, Milch- und Bernsteinsäure, sowie höhere feste Fettsäuren; nach Oppenheim[40] entsteht bei anaëroben Versuchsbedingungen

vorwiegend, vielleicht sogar ausschließlich, Milchsäure, die erst bei Luftzutritt zu Essigsäure weiter oxydiert wird; so erklärt es sich wohl auch, dass im Säuglingsstuhl selbst nur Milchsäure, nie Essigsäure gefunden wird. — Auch in differential-diagnostischer Beziehung giebt das Studium der Gärungsverhältnisse oft sehr bemerkenswerte Resultate, so z. B. nach PROSKAUER und VOGES[40a] für die Unterscheidung der so nahe verwandten Bazillengruppe der hämorrhagischen Septikämie (Tierseuchen).

Bei den Gärungen mit vorwiegender Produktion von Milchsäure lässt sich noch das optische Verhalten der gebildeten Milchsäure zur Differential-Diagnose verwenden; als Gärprodukt tritt die Aethylidenmilchsäure $CH_3.CHOH.COOH$ in 3 optisch isomeren Modifikationen als Rechtsmilchsäure, Linksmilchsäure (SCHARDINGER[41]) und inaktive Milchsäure auf. Unter den choleraähnlichen Vibrionen bilden nach GOSIO[42] und KUPRIANOW[43] der Choleravibrio selbst, sowie die Vibrionen von Finkler-Prior, Metschnikoff, Massauah, Danubicus u. a. Linksmilchsäure, während der Vibrio Deneke die rechtsdrehende, der Vibrio Berolinensis endlich die inaktive Form erzeugt; auch zur Unterscheidung von Typhus- und Colibazillen sind nach BLOCHSTEIN[45] diese Versuche verwendbar. Der Pestbacillus bildet aus Traubenzucker Linksmilchsäure (GOSIO & BIGINELLI[44]). Außer vom Erreger, hängt aber die Natur der gebildeten Säure auch von den Versuchsbedingungen, insbesondere vom Nährsubstrat und vom Luftzutritt ab; nach PÉRÉ[46] und HARDEN[34] kann das gleiche Bact. coli unter verschiedenen Bedingungen verschiedene optische Modifikationen der Milchsäure produzieren. — In spontan geronnener Milch fanden GÜNTHER & THIERFELDER[47] in den meisten Fällen ein Gemisch von inaktiver Säure mit der rechtsdrehenden Form, KOZAI[48] meist nur die letztere; letzterer Autor glaubt einen Einfluss der Gärungstemperatur auf die bei der spontanen Milchgerinnung entstandene optische Natur der Säure festgestellt zu haben, ein Befund, dessen Konstanz GÜNTHER & THIERFELDER[47] nicht bestätigen konnten; die Gründe, warum die Natur der Milchsäure bei der spontanen Gerinnung der Milch nach Zeit und Ort so stark wechselt, sind noch nicht festgestellt. — Nach BLUMENTHAL[48a] ist reine Milchsäuregärung bei der »spontanen« Milchzersetzung selten; häufig tritt Bernsteinsäuregärung auf.

Von besonderen medizinischem Interesse ist die Fäulnis, zumal mit Rücksicht auf ihre Rolle im Darmkanal und als Leichenfäulnis. Man versteht unter Fäulnis eine rasche und intensive Zersetzung eiweißartiger Körper, unter Zerfall in Detritus und mit Bildung übelriechender gasförmiger Produkte. — Bei der spontanen Fäulnis (d. h. der in der Natur vorkommenden — zum Unterschied von der sogleich zu besprechenden künstlich durch Reinkulturen eingeleiteten!) können außerordentlich zahlreiche und mannigfache Produkte gebildet werden; die wichtigsten sind CO_2, CH_4, H_2, N_2, NH_3, H_2S (nach GORDAN[49] unterscheidet sich die tierische von der pflanzlichen Fäulnis dadurch, dass nur bei ersterer, und zwar regelmäßig, H^2S gebildet wird, während er bei letzterer fehlt); fette Säuren (Ameisen-, Essig-, Butter-, Valerian-, Palmitinsäure), Oxy- und mehrbasische Säuren (Milchsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure), Amine, Amnide und Amidosäure, sowie Leucin und Tyrosin, aromatische Säuren, Indol, Skatol, Peptone, Ptomaïne und Toxine u. s. w. — Die Art der Zersetzung und die gebildeten Fäulnisprodukte wechseln bei der spontanen Fäulnis von Fall zu Fall, je nach den Arten der dabei beteiligten Bakterien, die gleichfalls sehr mannigfaltig sein können. Einen bestimmenden Einfluss auf den Verlauf der Fäulnis, und zwar sowohl auf die

dabei beteiligten Bakterien wie auf die gebildeten Produkte, hat der Sauerstoff (PASTEUR). Eigentliche stinkende Fäulnis mit Bildung zahlreicher komplizierter Zwischenprodukte kommt nur bei Beschränkung oder Abschluss des Luftzutritts zustande. Bei reichlicher Luftzufuhr hingegen findet eine sehr rasche und vollständige Zersetzung der fäulnisfähigen Substanzen bis hinab zu den einfachsten Endprodukten (CO_2, H_2O, NH_3, N_2, H_2) statt, ein Prozess den man als Verwesung bezeichnet. Reine Fäulnis kommt in der Natur leicht zustande, sei es in der Tiefe der Substrate, sei es, dass durch gleichzeitiges Wachstum aërober Arten der Sauerstoff absorbiert wird. Reine Verwesung hingegen, ohne alle Entwickelung übelriechender Gase, ist viel seltener, weil hierzu ein beständiger, sehr inniger Kontakt des faulenden Materials mit Luft erforderlich ist; am ehesten sind die Bedingungen hierzu in lockerem gut durchlüfteten Sandboden erfüllt. Künstlich wendet man in neuerer Zeit beide Arten der Zersetzung organischen Materials für die Beseitigung der Abfallstoffe an, die stinkende anaërobe Fäulnis in den „septic tanks«, die aërobe geruchlose Verwesung und rasche Mineralisierung auf den Rieselfeldern und bei der intermittierenden Filtration (vgl. im Kapitel »Vorkommen der Bakterien in der Außenwelt«). —

So regellos hiernach die spontane Fäulnis, sowohl in Bezug auf Erreger als auf die gebildeten Produkte, erscheint, so betrifft dies doch nur die dabei accidentell mitwirkenden Mikroben und die späteren Stadien des Fäulnisprozesses. Der Prozess der fauligen Zersetzung des Eiweißmoleküls an sich hingegen ist, nach neueren Untersuchungen BIENSTOCKS[50b], durchaus typisch; auch sind es nur relativ wenige und wohlcharakterisierte Arten, denen ein wirklich ätiologische Rolle beim Fäulnisprozess zufällt, während die anderen, zufällig im Substrat vorhandenen Mikroben nur das durch die eigentlichen Fäulniserreger begonnene Werk fortsetzen (und zwar je nach ihren verschiedenen Arten in durchaus regelloser Weise). BIENSTOCK kam durch seine Fäulnisversuche mit Reinkulturen, angestellt an Fibrin, Hühnereiweiß, Nutrose (= Natrium-Kaseïn) und Aleuronat (letzteres ein pflanzlicher Eiweißkörper!), in eiweißfreier Nährlösung, zu folgenden Resultaten. Unter die daraufhin geprüften aëroben bezw. facultativ anaëroben Bakterien (worunter auch die bekanntesten pathogenen Arten, als Staphylococcus pyogenes, Streptococcus pyogenes, Typhus- und Colibazillen, die Erreger der bekanntesten Tierseuchen, choleraähnliche Vibrionen, Proteus- und Subtilisarten, fluorescierende und farbstoffbildende Bakterien) vermochte bei Luftzutritt kein einziges eine faulige Zersetzung hervorzurufen. Regelmäßig ließ sich jedoch typische Fäulnis hervorrufen durch eine Reihe obligat anaërober Arten; insbesondere durch den von BIENSTOCK aus Straßenkot, gedüngter Gartenerde, Jauche u. s. w. gezüchteten Bac. putrificus (den derselbe Autor schon früher, im Jahre 1884, gesehen, aber damals, infolge der noch mangelhafteren bakteriologischen Methodik nicht in Reinkultur erhalten und demnach irrtümlich als aërob beschrieben hatte[50a]), ferner durch den Bac. oedemat maligni und den Rauschbrandbacillus (während z. B. der Tetanusbacillus völlig unwirksam war). Diese anaëroben Arten sind für das Zustandekommen des Fäulnisprozesses absolut notwendig; andererseits vermögen sie auch, ganz für sich allein, ohne jede Mitwirkung anderer Arten, den Fäulnisprozess zu Ende zu führen; sie sind also die eigentlichen Fäulniserreger, während die anderen so zahlreichen bei der spontanen Fäulnis gefundenen Bakterien nur eine sekundäre Rolle spielen und für sich allein ganz unwirksam sind.

Auch die vereinzelten Erfahrungen früherer Autoren über Fäulnisversuche mit Reinkulturen stimmen mit den systematischen Untersuchungen Bienstocks völlig darin überein; stets waren typische Fäulnisprozesse nur bei anaërober Versuchsanordnung beobachtet worden, so von Nencki & Sieber[51] mit Rauschbrandbacillus und Bac. spinosus an Serumalbumin, von Kerry[37] mit Bac. oedemat. malign., von Bovet[52] und Zaja[53] (Elastin-Fäulnis) mit dem Rauschbrandbacillus, von Emmerling[54] (Fibrin-Fäulnis) mit dem Streptococc. pyogen. longus Petruschky bei anaërober Versuchsanordnung. Auch in Bezug auf den Chemismus der Fäulnis herrscht fast völlige Uebereinstimmung zwischen den genannten Arbeiten und den neuesten systematischen Forschungen Bienstocks. Im allgemeinen wurden, ausser nicht näher bestimmbaren übelriechenden Produkten, Peptone, Leucin und Tyrosin, Fettsäuren und aromatischen Säuren, Mercaptane, H_2S, NH_3, CO_2, nachgewiesen. Die Zersetzung verläuft in sehr ähnlicher Weise, wie bei der Einwirkung schmelzenden Kalis auf Eiweiß (Nencki[55]).

Bemerkenswert ist in sämtlichen Fäulnisversuchen mit Reinkulturen das Fehlen von Indol und Skatol, die früher gerade immer als Charakteristika des Fäulnisprozesses angesehen wurden. Diese Körper bilden sich bei der spontanen Fäulnis (bei der sie in der That regelmäßig angetroffen werden) durch die sekundäre Mitwirkung der anderen im Substrat anwesenden Bakterien auf die durch den eigentlichen Fäulnisprozess geschaffenen Spaltprodukte. (Näheres über die chemische Bildungsweise dieser und anderer Fäulnisprodukte in Flügges »Mikroorganismen«, Bd. I, S. 256 f.). In der That konnte Bienstock[50b] bei Versuchen mit Mischkulturen (der anaëroben Fäulniserreger + eine aërobe Art) typische Fäulnis mit Indolbildung hervorrufen. Im einzelnen ergaben sich bei solchen Fäulnisversuchen mit Mischkulturen interessante Differenzen je nach der Art der mitwirkenden aëroben Bakterien. Neben ganz vereinzelten Arten, die mit den anaëroben Fäulniserregern zusammen überhaupt nicht zu wachsen vermochten, lassen sich zwei Gruppen unterscheiden; die eine, welche die meisten aëroben Arten umfasst, vermag nicht nur durch ihre Sauerstoffaufzehrung den Anaëroben das Wachstum zu ermöglichen, sondern erzeugt mit den letzteren gemeinsam intensive Fäulnis, wobei die aëroben Arten die vom Bac. putrificus gelieferten primären Spaltprodukte in ihren Stoffwechsel aufzunehmen und weiter zu verarbeiten vermögen (Indolerzeugung); — die andere Gruppe, welche nur die Coli- und Aërogenesarten umfasst, vermag zwar in Mischkultur mit dem Bac. putrificus gemeinsam zu wachsen, doch bleibt, trotz üppiger Entwicklung beider Bakterien, die Fäulnis völlig aus. Diese antagonistische Wirkung der Coli- und Aërogenesarten gegen die Fäulnis ist für diese Arten durchaus spezifisch; dieselbe beruht keineswegs etwa auf der durch diese beiden Mikroben hervorgerufenen Säuerung des Substrats (und ebensowenig etwa auf einer besonderen chemischen Natur der abgesonderten Säuren), indem einerseits die gleichfalls säurebildenden Bac. proteus und prodigiosus keinerlei fäulnishemmende Wirkung zeigen und indem andererseits die anaëroben Fäulniserreger selbst vortrefflich in saurem Substrat wachsen. Dagegen ist zuzugeben, dass die spezifisch fäulniserregende Wirkung der Aërogenes- und Coliarten allerdings durch Säurebildung sehr begünstigt wird und z. B. schon bei einem Zuckergehalt von 1% vollständig ist.

Auf diesem spezifischen Antagonismus der Coli- und Aërogenesarten beruhen einige in medizinischer Hinsicht bemerkenswerte Thatsachen. Hierher

gehört zunächst die alte (auch praktisch in der Haushaltung verwendete) Erfahrung, dass rohe Milch sehr wenig zur Fäulnis neigt und sogar andere fäulnisfähige Stoffe (Fleisch) gegen Fäulnis zu schützen vermag. Jedoch konnten Flügge[9] und K. Weber[56] in seltenen Fällen auch typische faulige Zersetzung der Milch konstatieren. Nach den Versuchen von Hirschler[57], Winternitz[58], Schmitz[59], Blumenthal[60] glaubte man, die fäulniswidrige Eigenschaft der rohen Milch (und des frischen Käses) auf den Milchzuckergehalt derselben zurückführen zu müssen, nachdem sich ergeben hatte, dass sowohl das Kaseïn als die Milchsäure in dieser Beziehung völlig ohne Wirkung waren. Bienstock[50c] zeigte jedoch, dass nur der rohen Milch fäulniswidrige Eigenschaften zukommen; sterilisierte und pasteurisierte Milch fault bei Infektion mit Putrificus, sei es in Rein- oder Mischkultur, sehr rapid und beschleunigt sogar die Fäulnis anderer ihr zugefügter Eiweißkörper; auch durch sehr reichlichen Zusatz von Milchzucker (bis 30 %), von Rohr- und Traubenzucker (bis 20 %) war die Fäulnis nicht hintanzuhalten; einzig bei Anwesenheit von Coli- oder Aërogenesarten blieb die Fäulnis konstant aus. Der fäulnishemmende Einfluss des Milchzuckers in den Versuchen der früheren Autoren war nur ein indirekter, indem durch die Anwesenheit des Milchzuckers die Coli- und Aërogenesarten in ihrem Wachstum außerordentlich begünstigt wurden.

Hieraus ergiebt sich die große Bedeutung der Coli- und Aërogenesarten, die ja regelmäßige Darmbewohner sind, für die Darmfäulnis; offenbar liegt ihnen die Aufgabe ob, eine allzu intensive faulige Zersetzung, bei der auch leicht toxische Substanzen entstehen können, hintanzuhalten, bezw. die primären Fäulnisprodukte im Darm rasch weiter zu spalten und unschädlich zu machen. So erklärt sich das Fehlen eigentlicher stinkender Fäulnis im Säuglingsstuhl; so erklären sich ferner möglicherweise manche der Nachteile der Säuglingsernährung mit sterilisierter Milch; andererseits lässt sich nach Escherich[61] bei gastrischen Störungen des Säuglings der Stuhlgang durch reichliche Kohlehydraternährung wieder normal gestalten; desgleichen kann auch beim Erwachsenen durch Milch- und Kefirdiät nach Pöhl[62], Biernacki[63], Rovighi[64] u. a., die Darmfäulnis bedeutend herabgesetzt werden. In Uebereinstimmung mit diesen klinischen Erfahrungen fand Bienstock[50c], dass sein Bac. putrificus in den Faeces nicht nachweisbar ist, selbst nicht bei Tieren, die ihn mit Straßenkot massenweise aufnehmen (Enten, Schweinen), und auch nicht bei direkten Fütterungsversuchen (an Mensch und Kaninchen). —

Bei der Leichenfäulnis scheinen gleichfalls obligate Anaëroben die primäre Rolle zu spielen, insbesondere E. Kleins[65] Bac. cadaveris sporogenes, von dem Bienstock[50b] durch genauen Vergleich der Kulturen feststellte, dass er mit seinem Bac. putrificus identisch ist; die insbesondere von Kuhn[66] und Malvoz[67] als Erreger der Leichenfäulnis angesehenen Proteus- und Coliarten spielen möglicherweise nur eine sekundäre Rolle. — Die unter gewissen Verhältnissen vorkommende Leichenwachsbildung, wobei insbesondere Luftabschluss und reichlicher Wassergehalt wirksam zu sein scheinen, ist vorläufig weder in ätiologischer noch in chemischer Beziehung aufgeklärt; vgl. Rubners[26] Versuche über Fettzerstörung im Boden. —

Von gerichtsärztlichem Interesse sind die Beobachtungen Ottolenghis[68] über Zerstörung von giftigen Alkaloiden (Atropin und Strychnin) bei der Fäulnis; dieselbe wird durch die Thätigkeit der Fäulnisbakterien selbst, nicht ihrer

Stoffwechselprodukte (IPSEN[69]) bewirkt. Bei Strychninlösungen von bekanntem Wirkungswert geht der Zerstörung zunächst eine Erhöhung der Toxicität voraus (wahrscheinlich indirekter Natur, indem die Versuchstiere durch gleichzeitige Injektion der Fäulnisprodukte weniger widerstandsfähig sind).

Litteratur
über Ferment- und Gährwirkungen pathogener Bakterien.

I. Allgemeines. [1] MIQUEL, Ann. de micrographie, tomes I, II, III, V; C. r. de l'acad. d. sc., tome 111, p. 397. — [2] E. BUCHNER, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 30, 117.

II. Fermente. [3] BITTER, Arch. f. Hyg., Bd. 5, 241. — [4] MAUMUS, C. r. de la société d. biologie, 1893, p. 107. — [5] HUEPPE, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 2. — [6] FERMI, Arch. f. Hyg., Bd. 10, 1; Centr. f. Bakt., I. Abt., B. 12, 713, 1892. — [7] FERMI & MONTESANO, Centr. f. Bakt., II. Abt., Bd. 1, 482 u. 542, 1896. — [8] RIETSCH & STERNBERG, ref. Baumgartens Jahresber., 1887, S. 362. — [8a] HANKIN & WESTBROOK, Ann. Pasteur, 1892, 633. — [9] FLÜGGE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, 272. — [10] LÜBBERT, ebd., Bd. 22, 301, 1896. — [11] KALISCHER, Arch. f. Hyg., Bd. 37, S. 30. — [11a] CACACE, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 244, 1901. — [12] AUERBACH, ref. Centr. f. Bakt., II. Abt., 4. 492. 1898. — [13] LIBORIUS, Ztschr. f. Hyg., u. Inf., Bd. 1, S. 115, 1886. — [14] KLEIN, C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 22, 113, 1897. — [15] EMMERICH & LOEW, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, S. 1, 1899. — [16] ROGER, Semaine médicale, 1893, p. 129. — [17] SCHOFFER, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 11, 262. — [18] GORINI, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, 666, 1892. — [19] COHN, ebd., I. Abt., Bd. 12, 223, 1892; Bd. 16, 916, 1894. — [20] MUSCULUS, Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol., Bd. 12, S. 214. — [20a] BRODMEIER, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 380, 1895. — [21] BURCHARD, Arch. f. Hyg., Bd. 36, 264. — [22] GÉRARD, C. r. société biolog., 1896, tome I, 1467. — [23] CRISAFULLI, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 529. — [24] CARRIÈRE, C. r. société biolog., 1901, tome 53, Nr. 11. — [25] v. SOMMARUGA, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, 441, 1895. — [26] RUBNER, Arch. f. Hyg., Bd. 38, S. 67.

III. Gärungen. [27] TH. SMITH, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 1, 1895. — [27a] STRONG, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, S. 530. — [28] LÉPINE, LYONNET & MARTZ, ref. Baumgartens Jahresber., 1896, 707. — [29] BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 8, 306; Bd. 9, S. 1. — [30] FRANKLAND, STANLEY & FREW, ref. A. Kochs Jahresber. f. Gärungsorganismen, 1891, 234. — [30a] GRIMBERT, Ann. Pasteur, 1896, p. 708. — [31] NAPIAS, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900, Nr. 4. — [31a] IWANOW, ebd., 1892, 131. — [32] BAGINSKY, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 12, 434; Bd. 13, 252. — [33] BOVET, ref. A. Kochs Jahresber. f. Gärungsorganismen, 1891, 239. — [33a] WÜRTZ & MOSNY, Semain. médicale, 1894, p. 52. — [34] HARDEN, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 314. — [35] LÜBBERT, Biolog. Spaltpilzuntersuchung; Der Staphylococc. pyogen. aureus. Würzburg 1886. — [36] FEINBERG, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 33, 432. — [37] KERRY & FRÄNKEL, Monatshefte f. Chemie, Bd. 11, 268; Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 204. — [38] ESCHERICH, Die Darmbakter. des Säuglings, Stuttgart 1881. — [39] SOMMERFELD, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 22, 226. — [40] OPPENHEIM, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 6, 586, 1889. — [40a] PROSKAUER & VOGES, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28, S. 28, 1898. — [41] SCHARDINGER, Monatshefte f. Chemie, Bd. 11, 545; Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15, 48, 1894. — [42] GOSIO, Arch. f. Hyg., Bd. 21, 114; Bd. 22, 1. — [43] KUPRIANOW, ebd., Bd. 19, Nr. 3. — [44] GOSIO & BIGINELLI, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 377. — [45] BLACHSTEIN, ref. A. Kochs Jahresber., 1892, 80. — [46] PÉRÉ, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, 512. — [47] GÜNTHER & THIERFELDER, Arch. f. Hyg., Bd. 25, 164; Hyg. Rundschau, 1900, Nr. 16. — [48] KOZAI, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, 337, 1899. — [48a] BLUMENTHAL, Virchows Arch., Bd. 146, S. 165. — [49] GORDAN, Inaug.-Diss., Erlangen 1897; ref. Centr. f. Bakt., II. Abt., Bd. 4, 247, 1898. — [50] BIENSTOCK, a) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 8; b) Arch. f. Hyg., Bd. 36, 335; c) ebd., Bd. 39, 390. — [51] NENCKI & SIEBER, Sitzungsber. d. Wiener Akademie; Math.-phys. Cl., 1889. — [52] BOVET, Ann. de micrograph., 1890, Nr. 7. — [53] ZAJA, Arch. f. Hyg., Bd. 30. — [54] EMMERLING, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch., 1897, Bd. 14, S. 1863. — [55] NENCKI, Zeitschr. f. prakt. Chemie, Neue Folge, Bd. 17. — [56] K. WEBER, Arb. d. Kaiserl. Gesundheitsamts, Bd. 17, Nr. 1. — [57] HIRSCHLER, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 10, 302. — [58] WINTERNITZ, ebd., Bd. 16, 460. — [59] SCHMITZ, ebd., Bd. 14, 378; Bd. 15, 401. — [60] BLUMENTHAL, Virchows Arch., 1896. — [61] ESCHERICH, Therapeut. Monatshefte, 1887. — [62] PÖHL, Malys Jahresber. f. Tierchemie, 1887, 277. — [63] BIERNACKI, Deutsch. Arch. f. klin. Medicin, Bd. 49. — [64] ROVIGHI, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 16, 43. — [65] E. KLEIN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25,

Nr. 8/9, 1899. — [66] Kuhn, Arch. f. Hyg., Bd. 13, 40. — [67] Malvoz, Ann. d'hyg. publ. de méd. légale, 1899, octobre/novembre. — [68] Ottolenghi, Riforma medica, 1895, 222, 223; 1896, 173; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 270, 1895. — [69] Ipsen, Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medicin, Bd. 10, S. 1.

J. Vermehrung, Wachstum und Sporenbildung der pathogenen Bakterien.

Nachdem diese Vorgänge nach ihrer morphologischen Seite hin schon im Kapitel B. ihre Besprechung gefunden haben, erübrigt an dieser Stelle noch die Kenntnis ihres biologischen Verhaltens (Intensität bezw. Geschwindigkeit, Abhängigkeit von äußeren Bedingungen etc.)

I. **Die Vermehrung** durch Zellteilung ist das einzige sichere Kriterium zur Entscheidung der Frage, ob ein gegebenes pathogenes Bakterium lebend ist oder nicht; fehlt die Vermehrung, so ist das Leben entweder definitiv erloschen oder sistiert; diese letztere Alternative ist dann dadurch zu entscheiden, dass man das betr. Bakterium unter optimale Lebensbedingungen (Temperatur, Nährsubstrat, Sauerstoffzutritt) bringt und längere Zeit beobachtet; war das Leben nur sistiert, so muss dann, unter optimalen Verhältnissen, die Vermehrung wieder beginnen; jedoch ist besonders hervorzuheben, dass die Beobachtungszeit nicht zu kurz gewählt werden darf (bei gewöhnlichen Arten mindestens eine Woche — bei langsam wachsenden mehrere Wochen!), weil stark geschädigte Bakterien sich oft nur außerordentlich langsam erholen. Unter Umständen ist sogar der Tierversuch heranzuziehen. — Andererseits ist auch die Intensität der Vermehrung der exakteste Wertmesser der Lebensenergie einer Kultur unter gegebenen Verhältnissen; die Intensität sämtlicher übriger Lebensäußerungen geht mit derjenigen der Vermehrung völlig parallel. Hierfür spricht zunächst der Augenschein, indem beim Optimum des Wachstums auch alle übrigen Funktionen (Beweglichkeit, Bildung von Stoffwechselprodukten u. s. w.) in höchster Blüte stehen und nach den für das Wachstum gesteckten Grenzen hin gleichfalls abnehmen. Ferner existiren auch quantitative Belege; so konstatierte Hesse[1], dass die Energie des Gaswechsels je nach der Intensität der Vermehrung größer resp. kleiner wird; so zeigten Gotschlich & Weigang[2], dass die Virulenzgröße einer Cholerakultur ausschließlich von der in ihr enthaltenen Anzahl lebender Individuen abhängt; so bewies Smirnow[3], dass Kulturen, die eine Abweichung ihrer Lebensäußerungen (speziell der Virulenz) zeigen, gleichzeitig eine Abnahme ihrer Vermehrungsenergie erkennen lassen; im gleichen Sinne sprechen endlich auch noch die weiter unten anzuführenden Werte der Generationsdauer unter verschiedenen Bedingungen. Ausnahmen von diesem Parallelismus zwischen Vermehrungsenergie und Intensität aller übrigen Lebensäußerungen kommen nur dann zustande, wenn durch Variieren (vgl. S. 123ff.) Rassen geschaffen werden, die nur in einer oder einzelnen Lebensäußerungen (besonders Pathogeneïtät) geschädigt worden sind, deren vegetatives Wachstum jedoch keine Abschwächung erfahren hat. — Einen brauchbaren quantitativen Ausdruck für die Vermehrungsenergie liefert die (leicht auszuführende) Bestimmung der Generationsdauer, d. h. derjenigen Zeit, die zwischen der Entstehung einer Bakterienzelle und ihrer vollendeten Teilung in zwei neue Individuen verstreicht. Dieselbe ist zuerst von Buchner, Lon-

GARD & RIEDLIN[4] auf Grund folgender Ueberlegung bestimmt worden: Ist a die Zahl der Bakterien in der Aussaat, b die Zahl der Keime in der (nach einer bestimmten Zeit T gewonnenen) Ernte, n die Zahl der (während der gleichen Zeit T) auf einander gefolgten Generationen, so ist, mit Berücksichtigung der Thatsache, dass die Vermehrung stets durch Zweiteilung erfolgt: $b = a \,.\, 2^n$ und $n = \frac{\log b - \log a}{\log 2}$; die Generationsdauer ist dann $= \frac{T}{n}$.

Ueber Bakterienzählung vgl. Abschnitt »Methodik« in diesem Handbuch; hier sei nur erwähnt, dass zwei grundsätzlich verschiedene Prinzipien in Anwendung kommen können. Entweder wird die Zahl der aus einem bestimmten Bruchteil (Volumen- oder Gewichtseinheit) der Kultur bei Züchtung auf geeignetem Nährsubstrat hervorgegangenen Kolonien bestimmt und so die Zahl der in der Kultur enthaltenen lebenden Individuen erkannt, — unter der Voraussetzung nämlich, dass jede Kolonie aus einem einzigen Keime hervorgegangen ist, eine Annahme, die zwar im allgemeinen, aber doch nicht durchweg, zutreffend ist, indem eine Kolonie auch aus einem Bakterienhäufchen hervorgehen kann (HEHEWERTH[5]), was einen gewissen unvermeidlichen Fehler dieser Methode darstellt. Oder es wird die Zahl der Bakterienindividuen selbst im gefärbten Präparat bestimmt, eine Methode, die zwar den genannten Fehler vermeidet, dafür aber an dem weit größeren Uebelstand leidet, dass sie nur die Totalzahl der (lebenden + abgestorbenen) Individuen der Kultur angibt, ohne die geringste Möglichkeit zu bieten, beide Kategorien von einander zu trennen. Oft ist vergleichende Anwendung beider Methoden von Nutzen. — Methoden nach dem ersteren Prinzip sind von R. KOCH[5a], später von FICKER[6], und GOTSCHLICH & WEIGANG[2], mit Zuhilfenahme der M. NEISSERschen[7] mikroskopischen Plattenzählung, ausgearbeitet; Zählungsmethoden im gefärbten Präparat von WINTERBERG[7a] A. KLEIN[8] und HEHEWERTH[5]. Der gegenseitige Fehler zwischen Kontrollversuchen ist bei Plattenzählung etwa 15 %, bei Präparatzählung etwa 19 %; die wesentlich höheren Fehler, die HEHEWERTH[5] der Plattenzählung bei Anwendung von Verdünnungen sowie bei Benutzung von Agarplatten zum Vorwurf macht, finden sich bei den oben genannten Autoren nicht und beruhen nur auf seiner unzweckmäßigen Versuchsanordnung (direktes Verteilen der Kulturmasse in Gelatine u. s. w. anstatt in Flüssigkeiten, wobei natürlich eine sehr unregelmäßige Verteilung eintritt).

Die Generationsdauer ist für den Choleravibrio bei Wachstum in Fleischwasserpeptonzuckerlösung bei 37° zwischen 19 und 40 Minuten gefunden (BUCHNER, LONGARD und RIEDLIN[4]); für den Typhusbacillus bei 37° in Bouillon zu 29 Minuten (M. MÜLLER[9]), 33½ Minuten (HEHEWERTH[5]); für den Colibacillus unter gleichen Bedingungen zu 23½ Minuten (HEHEWERTH). Dieser Autor fand ferner, dass bei 22° die Generationsdauer auf etwa das Vierfache verlängert wurde; dass das gleiche stattfand in nährstoffärmeren Substrat, sowie bei erstmaliger Uebertragung auf einen der betr. Kultur noch ungewohnten Nährboden; desgleichen macht sich der ungünstige Einfluss über dem Optimum liegender Temperaturen in diesem Sinne geltend (M. MÜLLER[9]). Scheinbar hingegen, wenigstens zum großen Teil, ist die außerordentliche Verlängerung der Generationsdauer, welche beobachtet wird, wenn die Versuchszeit zu lange ausgedehnt wird; es sind dann eben in der Kulturmasse schon viele abgestorbene Individuen vorhanden (vgl. weiter unten), die das Zählungsresultat beeinträchtigen; außerdem nimmt allerdings

auch die Vermehrungsenergie selbst ab, infolge der in der alternden Kultur auftretenden entwickelungshemmenden Einflüsse. Bemerkenswert ist ferner, dass nach Ueberimpfung auf neues Nährsubstrat (selbst wenn dasselbe den Mikroben durchaus angepasst ist) stets eine gewisse Zeit (beim Typhusbacillus etwa 2 Stunden, MÜLLER[9], HEHEWERTH[5]) vergeht, innerhalb deren keine Vermehrung nachweisbar ist; nur wenn als Impfmaterial ganz junge Kulturen (2—3stündige) verwendet werden, beginnt die Vermehrung fast sofort nach der Uebertragung; dieses Inkubationsstadium, während dessen wahrscheinlich viele der übertragenen Individuen zugrunde gehen und die übrigen sich erst erholen müssen, ist um so länger, je älter die als Impfmaterial verwendete Kultur war; als schädigende Momente bei der Uebertragung sind wahrscheinlich hauptsächlich osmotische Differenzen (vgl. S. 55) wirksam.

Hieraus erklärt sich die insbesondere beim Pestbacillus (Deutsche Pestkommission), sowie auch beim Meningococcus (COUNCILMAN, MALLORY, & WRIGHT[10]) gemachte Erfahrung, dass die neu angelegten Kulturen oft nicht angehen, wenn das Kulturmaterial in zu geringer Menge übertragen worden war.

Quantitative Bestimmungen der Zahl der lebenden Individuen in einer ganzen Kultur, in verschiedenen Phasen derselben und in Abhängigkeit von äußeren Bedingungen, sind zuerst von GOTSCHLICH & WEIGANG[2] am Choleravibrio ausgeführt. Bei einer Aussaat von ca. 500—1000 Millionen Individuen ergab sich der Keimgehalt einer gleichmäßig bewachsenen Agarfläche (im schrägerstarrten Röhrchen) zu (in Millionen lebender Individuen):

nach	8 Stdn.	12 Stdn.	16 Stdn.	20 Stdn.	44 Stdn.	68 Stdn.	4 Tagen	5 Tagen
bei 37°:	35 300	48 100	36 900	28 100	3300	775	93	—
bei 22°:	—	—	—	29 600	71 400	45 300	20 300	14 200

Die »Wachstumskurve« (die man erhält, wenn man die Zeiten als Abszissen, die Anzahl der Individuen als Ordinaten aufträgt) ist also bei Zimmer- und Bruttemperatur gänzlich verschieden; bei 37° wird das Maximum sehr rasch (schon nach 12 Std.) erreicht und beginnt hierauf ein zunächst außerordentlich rapides, dann immer langsamer werdendes Absterben; bei Zimmertemperatur findet ein sehr viel langsammeres Ansteigen und Abfallen der Kurve statt, das Maximum liegt erst am Ende des zweiten Tages. Uebrigens beginnt der Absterbeprozess bei 37° wahrscheinlich schon während der aufsteigenden Periode der Wachstumskurve und kommt nur deshalb nicht zur Erscheinung, weil er durch die äußerst rasche Vermehrung überkompensiert wird; andererseits geht wohl auch im absteigenden Ast der Wachstumskurve, nur verdeckt von der rapiden Keimabnahme, auch eine gewisse Vermehrung einher; die Wachtumskurve stellt die Differenz zwischen einer Vermehrungs- und einer Absterbekurve dar. Der Absterbeprozess kommt sofort zum Stillstand, wenn die ausgewachsene Kultur bei niedriger Temperatur, d. h. im Zustand latenten Lebens, aufbewahrt wird. — Bei verschiedenen Bakterienarten verläuft der Absterbeprozess in verschiedener Weise, so bei Coli viel langsamer als beim Choleravibrio (HEHEWERTH[5]). —

Nach allem, was in früheren Abschnitten über das Verhalten der Bakterien zur Temperatur (S. 74), sowie über ihr Verhalten im Hungerzustand (S. 86) gesagt ist, erscheint dieses natürliche Absterben in der alternden Kultur durchaus verständlich; es ist in erster Linie die Folge

der Erschöpfung des Nährbodens und kommt daher augenblicklich zum Stillstand, sobald die Zersetzungsprozesse im lebenden Plasma auf ein Minimum reduziert werden (bei niederer Temperatur); sehr bemerkenswert ist ferner, dass bei 22° die absolute Anzahl der Individuen viel größer ist als bei 37°; im ersteren Falle erfolgt die Dissimilation des lebenden Plasmas weniger energisch; der Bedarf ist daher geringer, und es kann mit der gleichen gegebenen Menge von Nährstoff eine größere Anzahl von Individuen, und diese eine viel längere Zeit hindurch ernährt werden. In Uebereinstimmung hiermit steht auch der Unterschied im Verhalten von Mitte und Rand einer Kultur; das Maximum der Entwicklung ist am Rande der Kultur bedeutend (bis über 24 Std.) hinausgeschoben und fällt in eine Zeit, da in den mittleren Partieen der Kolonie die Zerstörung bereits weit fortgeschritten ist; sobald aber auch in den Randpartieen sämtliche Nährstoffe erschöpft sind, erfolgt der Absterbeprozess ebenso rapid wie in der Mitte der Kolonie. Neben dem Hungerzustand ist dann noch die schädigende Wirkung der Stoffwechselprodukte zu nennen; letztere zeigt sich am einfachsten in dicht besäten Platten, wo die Kolonieen, trotzdem noch Platz genug zwischen denselben frei bleibt, doch nie über eine gewisse, durch die diffundierenden Stoffwechselprodukte bestimmte Grenze hinauswachsen und nie die Größe erreichen, wie in dünn besäten Platten. —

In völligem Einklang mit dem Gesagten stehen FICKERS[6b] Beobachtungen über die Beziehung zwischen Größe und Keimgehalt einer Kolonie; insbesondere erklärt sich leicht (durch das verschiedene Verhalten von Rand und Mitte), dass die Keimzahl in der Kubikeinheit schon stark abnimmt, während die absolute Zahl der die Kolonie zusammensetzenden Keime noch im Wachsen begriffen ist. Die Keimzahl gleichalteriger Kolonien zeigt sehr große Differenzen (bis 300%), hauptsächlich infolge der durch die verschiedene Lage der Kolonieen bedingten Verschiedenheiten des Luftzutritts. —

Die älteren Individuen einer Kultur zeigen, infolge der früher erwähnten Anpassung an die neuen Verhältnisse, eine bedeutende Resistenz gegenüber dem natürlichen Absterbeprozess (keineswegs aber gegenüber anderen schädigenden Einwirkungen, z. B. Hitze, weshalb sie nicht als »Arthrosporen« gedeutet werden dürfen, FICKER[6a]); so erklärt es sich, dass auch bei nicht-sporenbildenden Bakterien alte Kulturen sehr lange ihre Uebertragbarkeit behalten; so konstatierte SCHULTZ[11] in Pestkulturen noch nach vier Jahren lebende Individuen, desgleichen BOLLEY[12] bei Typhuskulturen nach vier Jahren, bei BAC. FRIEDLÄNDER noch nach fast sechs Jahren. —

II. **Wachstum und Bildung von Kolonieen** stellen eines der wichtigsten Artcharakteristika dar; die durch Zellteilung entstandenen neugebildeten Individuen lagern sich, besonders auf festem Nährboden, in bei den einzelnen Arten verschiedener, durchaus gesetzmäßiger Weise an einander und bilden so schließlich makroskopisch (bezw. in ihrem Detail bei schwacher Vergrößerung) sichtbare Kolonieen. Der biologische Mechanismus, welcher dieses gesetzmäßige und vielfach spezifische Zusammenwirken zahlloser Einzelwesen (deren jedes doch für sich durchaus selbständig ist) zu einem gemeinsamen Gebilde beherrscht, ist noch ganz unbekannt. Es hat nicht an (teilweise gänzlich kritiklosen und phantastischen) Versuchen gefehlt, die Bakterienkolonie als wirklichen vielzelligen Organismus oder wenigstens als Zellstaat zu

betrachten; hierfür fehlt jedoch durchaus der Nachweis, dass den in verschiedenen Partieen der Kolonie gelegenen Bakterien irgend welche morphologische oder biologische Differenzierung zukäme; im Gegenteil erweisen sich die aus beliebigen Teilen der Kolonie abgeimpften Bakterien stets unter sich als ganz gleichartig; nur Serkowski[13] will nachgewiesen haben, dass die zentrale Partie der Kolonie (der »Kern«) eine besondere bestimmende Rolle für die Struktur- und Ernährungsverhältnisse der Kolonie spiele. — Diejenigen Faktoren, die bei der Bildung der Kolonieen mitwirken, sind hauptsächlich die folgenden: Die morphologische Anordnung der Einzelindividuen (in Ketten, Fäden u. s. w.) bewirkt eine entsprechende Struktur der Kolonie, besonders am Rande (Streptokokken, Milzbrand); durch Ausschwärmen eigenbeweglicher Fäden entstehen die so merkwürdigen »versprengten« Kolonieen, die besonders bei Proteusarten massenhaft um eine größere geschaart sind. — Ferner wirken die spezifische Wachstumsenergie, die mehr oder minder starke Bildung schleimiger oder fadenziehender Intercellularsubstanz, die Bildung von Farbstoffen und peptonisierenden Fermenten mit, um der Kolonie ihr Gepräge zu geben. Bei abnormer Konzentration des Nährbodens entstehen oft ganz abweichende Kolonieformen; besondere Bedeutung hat in neuester Zeit die schon von Rosenthal[14] und Klie[15] beobachtete und von Piorkowski[16] zu einer für die praktische Typhusdiagnose verwertbaren Methode benutzte Eigenheit des Typhusbacillus gefunden, in dünner Gelatine (2,5—3%) in Form aufgelockerter Kolonieen mit spiralförmigen peripheren Fortsätzen zu wachsen. Eine sehr wichtige Rolle spielt endlich der Sauerstoffzutritt, der, im Verein mit den Verschiedenheiten des Wachstumswiderstandes, bei vielen Arten (Typhus, Coli u. s. w.) die Entstehung zweier scheinbar grundverschiedener Formen, der oberflächlichen und der tiefen Kolonien, bedingt. — Auf eigenartige geometrisch regelmäßige Strukturen der Kolonieen des Staphylococc. pyog. albus weist Saul[17] hin. — Sonderbar ist das von vielen Autoren konstatierte Verhalten des Pestbacillus, in dessen Kulturen völlig regellos kleine tröpfchenartige und größere kompakte Kolonieen zur Entwicklung gelangen; impft man von einem dieser beiden Typen ab, so entstehen wieder kleine und große Kolonieen (Kolle). Möglicherweise hängt diese wie auch manche andere Unregelmäßigkeit in den Kolonieformen damit zusammen, dass die Kolonieen nicht immer aus einem einzelnen Keime, sondern aus einem Bakterienhäufchen entstehen.

III. **Sporenbildung und Sporenkeimung.** Die Bildung echter endogener Sporen ist, wie früher gezeigt wurde, ein wohl charakterisierter Vorgang sui generis, der nur bei bestimmten Arten vorkommt (und bei diesen allerdings auch einer gewissen Variabilität unterworfen ist; der aber bei anderen Arten bisher durch keinerlei Mittel künstlich hervorgerufen werden kann. Die an älteren Individuen nicht sporenbildender Arten beobachteten Anpassungsvorgänge, die das Individuum zu einer längeren Lebensdauer unter ungünstigen Verhältnissen (vgl. oben S. 86) befähigen, sowie die plasmolytischen Vorgänge (Fischer[17a]) haben mit der Sporenbildung manches Gemeinsame, insbesondere die Konzentration der Leibessubstanz der Bakterienzelle und mögen eventuell als biologische Aequivalente der Sporenbildung betrachtet werden; vom morphologischen Standpunkt aus sind jedenfalls beide Vorgänge ganz streng geschieden, und die morphologischen Merk-

male (insbesondere die sichere Beobachtung der Auskeimung) sind auch das zuverlässigste Kriterium zur Entscheidung der Frage, ob ein gegebenes Gebilde eine echte Spore ist oder nicht; die Resistenzfähigkeit gegen Hitze kommt erst in zweiter Linie in Betracht, nachdem neuerdings festgestellt ist, dass sie sehr großen Schwankungen unterliegen kann; so sah DANNAPPEL[18] nur bei 70% seiner Milzbrandkulturen eine Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen die eine Minute dauernde Einwirkung strömenden Dampfes von 100°; in manchen Kulturen ertrugen die Sporen nur eine 5—15 Sekunden dauernde Einwirkung des Dampfes.

Unter den *Bedingungen*, die bei sporenbildenden Arten das *Zustandekommen der Sporulation* bewirken, spielt die *eintretende Erschöpfung des Nährbodens* die größte Rolle (BUCHNER[19]). Bei regelmäßiger, sehr frühzeitiger Erneuerung des Nährsubstrats kann man zahlreiche Generationen rein vegetativer Natur erhalten, ohne dass jemals Sporenbildung einträte; hiermit hängt es wahrscheinlich auch zusammen, dass der Milzbrandbacillus im infizierten Organismus, der einen für ihn absolut adäquaten Nährboden darstellt, nie Sporen bildet (KOCH[20]). Die Sporenbildung kommt in der Kultur erst dann zustande, wenn die Akme der Entwickelung überschritten ist (BEHRING[21]); daher erfolgt ihr Eintritt um so früher, je höher die Wachstumstemperatur war; z. B. beim Milzbrandbacillus (KOCH[22]) bei 16° erst nach 7 Tagen spärliche Sporen, bei 21° nach 72 Stunden, bei 25° nach 35—40 Stunden, bei 30—37° etwa nach 24 Stunden; gegenüber diesen durch mikroskopische Beobachtung gewonnenen Werten stellte neuerdings WEIL[23a] durch Kultur fest, dass vereinzelte Sporen schon vor den genannten Terminen, und bis hinab zu 12°, gebildet werden. Besonders rasch und massenhaft erfolgt die Sporenbildung, wenn die vegetativen Formen mitten aus günstigen Ernährungsbedingungen heraus in Hungerzustand versetzt werden, z. B. durch Uebertragung in Wasser oder Salzlösungen (BUCHNER[19], SCHREIBER[24]); ferner erfolgt dieselbe, der vorzeitigen Erschöpfung des Substrats wegen, rascher auf nährstoffärmerem Kulturboden (STEPHANIDIS[25]). In allen diesen Fällen ist es der *eintretende Nährstoffmangel*, nicht etwa eine von vornherein kümmerliche Ernährung, welche die Sporenbildung begünstigt; vielmehr ist die Sporenbildung um so reichlicher, je besser vorher die Ernährung war; unter von vornherein ungünstigen Bedingungen wird die Sporenbildung sehr in Frage gestellt und bleibt eventuell ganz aus (SCHREIBER). Hiermit wird auch der scheinbare Widerspruch behoben, in dem die Versuche LEHMANNS[26] und OSBORNES[27] gegen die soeben dargelegte Theorie BUCHNERS stehen, indem beide Autoren fanden, dass die absolute Zahl der Sporen und auch ihr Verhältnis zur Anzahl der vegetativen Keime um so größer ist, je besser der Nährboden war. — Neben den Verhältnissen der Ernährung und Temperatur spielt ferner der *Sauerstoffzutritt* eine wichtige Rolle; bei Sauerstoffabschluss kommt bei aëroben Arten die Sporenbildung und Sporenkeimung entweder überhaupt nicht (SLUPNIK[27a], JACOBITZ[28]) oder nur auf besonderem Substrat (beim Milzbrandbacillus auf Schafblutserum, pflanzlichen Nährböden, WEIL[23a], KLETT[28a]) zustande.

Die *Auskeimung* der Sporen erfolgt, wenn dieselbe unter die für die betr. Art günstigen Lebensbedingungen gebracht werden; die zur Auskeimung erforderliche Zeit ist mehrfach bestimmt worden (für den Milzbrandbacillus von KOCH[20], PRAZMOWSKI[29], GRETHE[30], WEIL[23b]); nach den sehr eingehenden Versuchen des letzteren Autors erfolgt beim Milzbrand-

bacillus die Auskeimung der Mehrzahl der Sporen zwischen 30 und 37° nach 8 Stunden; bei 24° nach 16 Stunden, bei 18° nach 70 Stunden, bei 12° nicht mehr regelmäßig, aber ausnahmsweise bis hinab zu 7°. Vor und nachher aber findet gleichfalls Sporenauskeimung statt, die sich noch bis weit in die Zeit hinein erstreckt, wo die aus den alten Sporen gekeimten Bazillen schon wieder aufs neue Sporen gebildet haben (bei 30—37° nach 22 Stunden, bei 24° nach 48 Stunden, bei 18° nach 96 Stunden u. s. w.); es tritt fast nie ein Zeitpunkt ein, an dem nur vegetative Formen und nicht auch Sporen (seien es alte noch nicht ausgekeimte oder schon wieder neugebildete) vorhanden wären; daher die Unzuverlässigkeit der »fraktionierten Sterilisation«.

Litteratur.

I. Vermehrung. [1] Hesse, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, S. 17 u. 183. — [2] Gotschlich & Weigang, ebd., Bd. 20, 376, 1895. — [3] Smirnow, ebd., Bd. 4, 248. — [4] Buchner, Longard & Riedlin, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 2, 1, 1887. — [5] Hehewerth, Archiv f. Hyg., Bd. 39, 321. — [5a] R. Koch, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundh. Amt, 1881, I, 27, 36. — [6] Ficker, a) Z. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 1898; b) Inaug.-Diss., Leipzig 1895. — [7] M. Neisser, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 1895. — [7a] Winterberg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 75, 1898. — [8] A. Klein, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 376, 1899. — [9] M. Müller, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 245, 1895. — [10] Councilman, Mallory & Wright, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 72. — [11] Schultz, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 169, 1901. — [12] Bolley, ebd., II. Abt., Bd. 6, 33, 1900.

II. Wachstum und Colonien. [13] Serkowski, ref. Baumgartens Jahresber. 1898, 784. — [14] Rosenthal, Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 55. — [15] Klie, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, 49, 1896. — [16] Piorkowski, Berl. klin. Wochenschr., 1899, 145. — [17] Saul, Hygien. Rundschau, 1900, 575.

III. Sporenbildung und Sporenkeimung. [17a] A. Fischer, Berichte d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wiss., math.-phys. Cl., Leipzig 1891. — [18] Dannappel, ref. Centr. f. Bakt., II. Abt., Bd. 6, 841, 1900. — [19] Buchner, ebd., I. Abt., Bd. 8, 1, 1890; Sitzungsber. d. Kgl. bayr. Akad. d. Wiss., math.-phys. Cl. 1880. — [20] Koch, Cohns Beiträge zur Biologie d. Pflanzen, II, 1877. — [21] Behring, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.. Bd. 6, 126; Bd. 7, 171. — [22] Koch, Mitteilungen a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 1, 65. — [23] Weil, a) Archiv f. Hyg., Bd. 35, 355; b) ebd., Bd. 39, 205; c) Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 451, 1901 (Polemik gegen Klett [28a]). — [24] Schreiber, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, 1896. — [25] Stephanidis, Arch. f. Hyg., Bd. 35, 1. — [26] Lehmann, Würzburger med.-physical. Gesellschaft, 8. Febr. 1890. — [27] Osborne, Arch. f. Hyg., Bd. 9, 51. — [27a] Slupnik, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 316, 1901. — [28] Jacobitz, ebd., Bd. 30, S. 232, 1901. — [28a] Klett, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35, 1900. — [29] Prazmowski, Biolog. Centralbl. 1888, Nr. 10. — [30] Grethe, Fortschr. d. Med. 1896.

K. Antagonismus und Symbiose in Mischkulturen.

Die Kenntnis der wechselseitigen Beziehungen pathogener Bakterien unter einander, sowie zwischen Krankheitserregern und Saprophyten, bei gleichzeitigem oder successivem Wachstum auf demselben Substrat, ist deshalb von großem Wert, weil diese Verhältnisse in der Natur offenbar eine große Rolle spielen, insbesondere mit Bezug auf die Fragen der Haltbarkeit und Fortpflanzungsfähigkeit der pathogenen Bakterien auf leblosem Substrat. Ueber »Mischinfektion« des lebenden Organismus wird an anderer Stelle dieses Handbuchs verhandelt.

Die Versuchsanordnung kann sich hierbei in verschiedener Weise gestalten; entweder sind die lebenden Individuen der beiden Kulturen unmittelbar vermischt (indem in die gleiche Kulturflüssigkeit simultan oder successiv verschiedene Arten eingeimpft werden); oder es wird nur

der Einfluss der durch ein Bakterium im Nährsubstrat geschaffenen Aenderungen (Erschöpfung der Nährstoffe, lösliche Produkte u. s. w.) auf eine andere Species untersucht, sei es, dass man das sterile Kulturfiltrat der ersten Art als Substrat für die neuanzulegende Kultur benutzt, sei es, dass man auf dem gleichen Substrat nahe bei einander gelegene, aber doch räumlich getrennte Kulturen beider Arten anlegt (parallele Impfstriche auf Agarplatte).

Meist bemerkt man eine antagonistische Wirkung, wie es ja auch nicht zu verwundern ist, nachdem wir im vorigen Abschnitt einen solchen entwicklungshemmenden Einfluss der Stoffwechselprodukte der eigenen Kultur konstatiert haben. Bei gleichzeitiger Einimpfung zweier Arten überwiegt diejenige, für welche die vorhandenen Bedingungen (Temperatur, Nährstoffe, Konzentration und Reaktion des Substrats, Verhalten des Luftzutritts u. s. w.) am meisten angepasst sind; so gelangen auf stark alkalischer Gelatine bei Züchtung aus Choleradejekten vorzugsweise die Choleravibrionen zur Entwicklung, — so auf LÖFFLERschem Blutserum fast ausschließlich die Diphtheriebazillen, während andere Arten sehr zurücktreten; so werden andererseits bei Züchtungsversuchen aus Typhusstuhl auf den gewöhnlichen Nährmedien die Typhusbazillen ganz und gar von den übrigen Bakterien überwuchert und zurückgedrängt. Besonders empfindlich gegen antagonistische Wirkungen anderer Bakterien ist der Pestbacillus, wahrscheinlich wegen seines langsamen Wachstums; BITTER[1] zeigte, dass, zumal in Konkurrenz mit Streptokokken, der Pestbacillus regelmäßig unterliegt und gar nicht zur Entwicklung kommt, selbst wenn er im Aussaatmaterial in 100fach größerer Menge vorhanden war als die begleitenden Bakterien.

Von anderen Beispielen sei angeführt: Milzbrandbazillen und Staphylococcus wachsen nur kümmerlich in sterilisierten Cholerakulturen; Milzbrandbazillen wirken antagonistisch auf benachbarte Kolonien des Bac. Friedländer; Staphylococc. pyog. aureus hemmt den Milzbrandbacillus, nicht dagegen den Pyocyaneus und Bac. Friedländer (CORNIL & BABES[2]); der Typhusbacillus ist Antagonist des Milzbrandbacillus (PAVONE[3]); der Gonococcus wird völlig gehemmt durch den Bac. pyocyaneus (und sogar schon durch dessen lösliche Stoffwechselprodukte) (SCHÄFFER[4]), während er durch das gleichzeitige Wachstum von Eiterkokken nicht beeinflusst wird, u. s. w. Das Wachstum des Tuberkelbacillus wird durch Streptokokken gehemmt (BONHOFF[4a]), der Cholerabacillus wird durch die Vibrionen von FINKLER und DENEKE, nicht aber durch den Vibrio Metschnikoff gehemmt (FERLITO[5]). GARRÉ[5a] unterscheidet »einseitigen« und »gegenseitigen« Antagonismus. Von negativen Befunden ist besonders bemerkenswert, dass Typhus- und Colibazillen auf der Kartoffel sich ungestört und üppig neben einander entwickeln können (PFUHL[6]); ferner dass Cholerabazillen durch Wasserbakterien, selbst wenn letztere in großer Ueberzahl, nicht beeinträchtigt werden (REHSTEINER[6a]). Das gegenseitige Verhältnis vom Choleravibrio und Colibazillen wird von verschiedenen Autoren verschieden angegeben; GABRITSCHEWSKY und MALJUTIN[6b] sowie SCHILL[6c] konstatierten Antagonismus, was jedoch CACACE[7] und KEMPNER[7a] nicht bestätigen konnten. Neben dem »Antagonismus des Wachstums« könnte man als »Antagonismus der Funktion« diejenigen Fälle beschreiben, wo zwei Arten sich zwar ungestört neben einander entwickeln und üppig gedeihen, wo aber gewisse Stoffwechselprodukte nicht zur Erscheinung kommen, — sei es, dass dieselben sogleich nach ihrer Bildung von der begleitenden Art verzehrt werden, sei es, dass infolge der veränderten Bedingungen des Substrats schon ihre Bildung unterbleibt. Hierher

gehört z. B. die antagonistische Wirkung der Coli- und Aërogenesarten gegenüber der Eiweißfäulnis (vgl. oben S. 111), ferner die Hemmung der Farbstoffbildung des Pyocyaneus in Symbiose mit Eiterkokken (SCHIMMELBUSCH & MÜHSAM[7b], KRAUSE[8]), die Virulenzschwächung des Milzbrandbacillus bei Züchtung in sterilisierter Cholerakultur (ZAGARI[9]). — Therapeutische Verwendung hat in neuester Zeit vielfach die zuerst von LANDAU[10] konstatierte antagonistische (bezw. heilende) Wirkung der Bierhefe auf Eiterkokken, Gonokokken, bei Fluor albus u. s. w. gefunden (LASSAR[11], MURER[12], SIMPSON[13], MARIE[14], SCOTT[15], ALBERT[16]).

Die antagonistische Wirkung kann sehr verschiedene Gründe haben. Zunächst handelt es sich oft gewiss nur um eine Erschöpfung des Nährbodens durch die rascher wachsende, bezw. durch die zuerst eingesäte Kultur. Daneben spielen aber sicher auch die Stoffwechselprodukte eine Rolle; sonst müsste sich ja der erschöpfte Nährboden durch nachträglichen Zusatz von Nährstoff wieder restituieren lassen, was nach KAPPES[17] nicht gelingt; ferner zeigt sich die Entwickelungshemmung auch im Umkreis der Kolonie und in der Tiefe des Nährbodens (FICKER[18], KAPPES[17]).

Diese Stoffwechselprodukte können nun wieder sehr verschiedener Natur sein; oft handelt es sich nur um schädliche Aenderungen der Reaktion des Nährsubstrats, die dann durch Neutralisation leicht rückgängig gemacht werden können (SIROTININ[19], BITTER[20]); doch trifft dies keineswegs immer zu (LÜBBERT[21], OLITZKY[22], BITTER[20], MÜHSAM und SCHIMMELBUSCH[7b]). In anderen Fällen lässt sich der schädigende Einfluss durch Kochen des Substrats rückgängig machen, sei es, dass hierdurch flüchtige Stoffwechselprodukte entfernt werden (PERDRIX[23], Ammoniak in Milzbrandkulturen), sei es, dass bakterienfeindliche Produkte labiler Natur zerstört werden; solche Produkte sind es z. B., die in rohem Flusswasser den Saprophyten das Uebergewicht über Typhusbazillen verschaffen, während in gekochtem und dann gleichzeitig mit Typhusbazillen und Saprophyten geimpftem Flusswasser die Typhusbazillen sich viel länger lebend erhalten (P. FRANKLAND[24]). In manchen Fällen scheint endlich direkt eine Auflösung der Bakterien der einen Art durch spezifische Stoffwechselprodukte der anderen Art (Pyocyanase) stattzufinden (EMMERICH & LOEW[25]).

Seltener sind Fälle gegenseitiger Begünstigung. Zunächst durch die eigenen Stoffwechselprodukte, wie eine solche von BUCHNER[26] für den Choleravibrio (der ein besonders üppiges und elektives Wachstum in einer sterilisierten Nährlösung zeigt, die schon als Choleranährboden gedient hat), sowie für den Tuberkelbacillus von CARNOT[27] (besonders günstiges Wachstum auf tuberkulinhaltigen Nährböden) gemeldet wird. Von Fällen mutualistischer Begünstigung durch Produkte einer anderen Species seien erwähnt: TURRÓS[28] Beobachtungen eines besonders üppigen Wachstums von Streptokokken in lebenden Cholera-, Milzbrand- und Pyocyaneuskulturen, SANARELLIS[29] Beobachtung über Association seines Bac. icterodes mit Schimmelpilzrasen, HILBERTS[29a] Konstatierung einer gesteigerten Alkaleszenz und Giftproduktion in Diphtheriekulturen in Symbiose mit Streptokokken, GRASSBERGERS[30] Feststellungen über den auffallend begünstigenden Einfluss, den Staphylococc. pyogen. aureus auf benachbarte Kolonieen von Influenzabazillen ausübt, wodurch die letzteren zu ungewöhnlichen Dimensionen auswachsen (»Riesenkolonien«) und (ganz im Gegensatz zu ihrer sonstigen Empfindlichkeit) sich sehr tolerant gegen bedeutende Reaktions-

änderungen des Substrats zeigen; dieser begünstigende Einfluss kommt wahrscheinlich so zustande, dass das im Substrat enthaltene Hämoglobin durch die Staphylokokken in einer Weise verändert wird, die es für die Influenzabazillen leichter assimilierbar macht. Endlich können Bakterien der einen Art denen einer anderen direkt zur Nahrung dienen; so fand CANTANI[31], dass Influenzabazillen auf gewöhnlichem Agar (der sonst bekanntlich für sie absolut kein Wachstum zulässt) in Gegenwart sterilisierter Bakterienleiber von verschiedenen Arten, besonders der Gonokokken und Diphtheriebazillen üppig gedeihen; letztere beiden Arten üben auch im lebenden Zustand denselben begünstigenden Einfluss aus. — Auch sei noch an die Symbiose zwischen aëroben und anaëroben Arten in der Natur erinnert, wobei die ersteren durch Verzehrung des vorhandenen Sauerstoffes den Anaëroben erst die erforderlichen Lebensbedingungen bereiten (vgl. oben S. 79).

Litteratur über Antagonismus und Symbiose.

[1] BITTER, Report of the Commission sent at Bombay by the Egyptian Government to study plague, Cairo 1897. — [2] CORNIL & BABES, Les bact., I, 1887. — [3] PAVONE, Giornale internaz. d. scienz. med., 1887. — [4] SCHÄFFER, Fortschritte der Medicin, 1896, Nr. 5. — [4a] BONHOFF, Hyg. Rundschau, 1896, S. 97. — [5] FERLITO, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 559. — [5a] GARRÉ, Correspondenzbl. f. schweiz. Ärzte, XVII. — [6] PFUHL, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 49, 1899. — [6a] REHSTEINER, Arch. f. Hyg., 18, 395. — [6b] GABRITSCHEWSKY, Centr. f. Bakt., 13, 380, 1893. — [6c] SCHILL, ebd., 750. — [7] CACACE, Rif. med., 1893, 196. — [7a] KEMPNER, Centralbl. f. Bakt. 17, 32, 1895. — [7b] SCHIMMELBUSCH & MÜHSAM, Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 46.— [8] KRAUSE, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 771, 1900. — [9] ZAGARI, cf. [3]. — [10] LANDAU, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 11. — [11] LASSAR, Semaine médicale, 1899, p. 56. — [12] MURER, ebd., 1899, 368. — [13] SIMPSON, Lancet, 1900, I, 619. — [14] MARIE, ebd., 1900, I., 1684. — [15] SCOTT, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 420, 1900. — [16] ALBERT, Centr. f. Gynäkol., 1901, Nr. 17. — [17] KAPPES, Inaug.-Diss., Leipzig 1890. — [18] FICKER, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 1898. — [19] SIROTININ, Ztschr. f. Hyg., Bd. 4, 262. — [20] BITTER, Habilit.-Schrift, Breslau 1891. — [21] LÜBBERT, Biolog. Spaltpilzuntersuchung, Würzburg 1886. — [22] OLITZKY, Inaug.-Diss. Bern 1891. — [23] PERDRIX, Ann. Pasteur, 1888, 354. — [24] P. FRANKLAND, Z. f. Hyg. u. Inf., Bd. 19, 393, 1895. — [25] EMMERICH & LOEW, ebd., Bd. 31, 1, 1899. — [26] BUCHNER, Münch. ärztl. Intelligenzbl., 1885, Nr. 50. — [27] CARNOT, C. r. societé biol., 1898, 765. — [28] TURRÓ, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 868, 1895. — [29] SANARELLI, Ann. Pasteur, 1897. — [29a] HILBERT, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 157, 1895. — [30] GRASSBERGER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 25, 453, 1897. — [31] CANTANI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 743 1900.

L. Variabilität der pathogenen Bakterien.

Sämtliche Erscheinungen der Variabilität der pathogenen Bakterien lassen sich, ganz wie bei höheren Lebewesen, auf zwei Grundthatsachen zurückführen:

1. Die Individuen der gleichen Species, und selbst die Abkömmlinge eines und desselben Keimes sind untereinander nicht absolut gleichartig, sondern zeigen individuelle Differenzen. Beweise dafür liefert die aufmerksame Betrachtung jedes Bakterienpräparats und jeder Plattenkultur; vgl. übrigens weiter unten bei der speziellen Besprechung der einzelnen Phänomene der Variabilität.

2. Ein und dasselbe Bakterien-Individuum zeigt innerhalb verschiedener Versuchsbedingungen eine bestimmte Variation seiner Erscheinungsweise und seiner Funktionen. Beweise hierfür liefern sämtliche vorangegangenen Kapitel; um nur einige recht eklatante Bei-

spiele herauszugreifen, so sei hier nochmals daran erinnert, dass die Bakterien sich in ihrer chemischen Zusammensetzung der Beschaffenheit des Substrats anpassen, dass die Farbstoffproduktion nur bei Gegenwart bestimmter mineralischer Nährstoffe und bei gewissen Temperaturen stattfindet u. s. w. Analoge Erscheinungen finden sich übrigens auch regelmäßig bei den höheren Lebewesen; so sei aus der menschlichen Physiologie erinnert, dass z. B. der Organismus sich mit sehr verschiedenen Mengen von Nährstoffen ins Stickstoffgleichgewicht zu setzen vermag —, dass Drüsenzellen in der Ruhe und Sekretion ein vollständig verschiedenes morphologisches Verhalten aufweisen, — dass Leberzellen je nach der Art der Ernährung einen ganz verschiedenen Gehalt an Glykogen haben u. s. w. —

Solange die Variationsbreite sowie die funktionelle Abhängigkeit der Lebensäußerungen von den Lebensbedingungen konstant bleiben, solange erscheint es überhaupt nicht berechtigt, ein differentes Verhalten des gleichen Mikroben unter verschiedenen Bedingungen als Ausdruck einer Variabilität zu betrachten; die konstante Variationsbreite der Lebensäußerungen gehört eben selbst mit zum Charakteristikum der betreffenden Art. So ist es keineswegs ein Variieren, sondern nur das gesetzmäßige Verhalten des Prodigiosus, wenn er bei 37° seinen roten Farbstoff nicht bildet; im Gegenteil müssten wir eine Prodigiosuskultur, die auch bei 37° rot wüchse, als Abart vom normalen Typus betrachten.

Diese beiden Grundthatsachen stehen nun in gesetzmäßigen Beziehungen zu einander, und zwar in dem Sinne, dass die individuellen Differenzen zwischen den Abkömmlingen eines Keimes auf ein Minimum sinken, wenn die Lebensbedingungen optimale sind; dann wird der Typus der Art, der ja das Produkt phylogenetischer Anpassung an bestimmte äußere Verhältnisse darstellt, in diesen ihm absolut adäquaten Versuchsbedingungen mit großer Zähigkeit festgehalten, und etwa vorkommende größere individuelle Differenzen werden, weil minder vorteilhaft angepasst, in der Konkurrenz mit den außerordentlich viel zahlreicheren normalen Individuen rasch ausgemerzt. So kann z. B. der Milzbrandbacillus bei ständiger Ueberimpfung von Maus zu Maus durch unzählige Generationen fortgezüchtet werden, ohne dass Abweichungen vom normalen Typus stattfinden.

Anders, wenn die Versuchsbedingungen sich von dem für die betreffende Art geltenden Optimum entfernen, ungünstiger werden — oder gar, wenn direkt schädigende Einflüsse auf die Kultur wirken; dann treten die bestehenden individuellen Differenzen in ihr Recht, und es findet eine Auslese statt, wobei diejenigen Individuen die Oberhand behalten und begünstigt werden, die diesen neuen abnormen Bedingungen am ehesten sich anzupassen vermögen. Verweilt die Kultur nicht allzu lange Zeit unter diesen ihr nicht-adäquaten Bedingungen und wird dann wieder in normale Verhältnisse zurück übertragen, so tritt gegenüber den stattgehabten temporären Abweichungen sofort wieder der (als Produkt langdauernder phylogenetischer Anpassung) unvergleichlich viel mächtigere normale Typ in sein Recht; (z. B. bei Abimpfung von der bei 37° weiß gewachsenen Prodigiosuskultur auf normales, bei 22° gehaltenes Substrat entsteht sofort wieder der rote Farbstoff). Hat dagegen die Kultur sehr lange Zeit unter den neuen abnormen Bedingungen gelebt, und wurde hierbei eine große Zahl von Generationen erzeugt, so wird der normale Typus, der diesen neuen Verhältnissen nicht so

gut angepasst war, gegenüber günstiger gestellten abweichenden Individuen mehr und mehr zurückgedrängt; — bei Rückübertragung in die ursprünglich normalen Verhältnisse erfolgt die Rückkehr zum früheren normalen Verhalten immer schwieriger, (die Prodigiosuskultur bleibt auch bei Zimmertemperatur weiß und wird erst nach häufigerer Umimpfung bei 22° wieder rot!); endlich sind diejenigen Individuen, welche den ursprünglichen Typus repräsentieren, gegenüber den neu abgeänderten so sehr in der Minderzahl (oder gar ganz verschwunden), dass sie denselben gegenüber nicht mehr aufzukommen vermögen und nun der neue durch Variieren erzielte Typus mit gleicher Zähigkeit festgehalten wird, wie früher der normale (die Prodigiosuskultur bleibt definitiv weiß). Immerhin sind solche definitive Umwandlungen (selbst nur einzelner Funktionen) sehr schwer zu erzielen und nur nach anhaltender Züchtung unter abnormen Bedingungen; dass es überhaupt gelingt, und in einem Grade, wie es bei höheren Lebewesen nicht bekannt ist, liegt daran, wie zuerst KRUSE[1] betont hat, dass die normale Generationsdauer bei den Bakterien sehr kurz ist und daher in einer gegebenen Zeit sehr viel mehr Generationen aufeinander folgen, — die natürliche Zuchtwahl, die von Generation zu Generation immer wirksamer wird, also sehr viel mehr Spielraum hat als bei höheren Lebewesen. Dabei empfiehlt es sich ferner, wenn man künstlich Varietäten züchten will, der natürlichen Zuchtwahl noch durch künstliche Selektion zu Hilfe zu kommen, d. h. (mittels Plattenkulturen) diejenigen Individuen auszusuchen, bei denen die stärksten Abweichungen vom normalen Typus — und zwar stets in gleichem Sinne — vorhanden sind; nur diese dürfen zur Weiterzüchtung verwendet werden, wenn man in absehbarer Zeit zu bedeutenderen künstlich erzeugten Abweichungen gelangen will; überträgt man dagegen Massenkulturen, dann ist, besonders in den ersten Kulturen, die übermächtige Konkurrenz des normalen Typus kaum zu besiegen und allfällig entstandene kleine Abweichungen werden rasch wieder kompensiert. Selbst Kulturen, die man definitiv abgeändert glaubte, können noch durch Rückschläge auf den alten Typus wieder zur Norm zurückkehren. Man muss sich eben durchaus von der Vorstellung frei machen, als ob die Entstehung von Varietäten immer durch eine allmähliche qualitative Umwandlung der Eigenschaften des einzelnen Keimes zustande käme; vielmehr liegt die Sache meistens so, dass durch Selektion das quantitative Verhältnis der typischen zu den abweichenden Individuen (welches in der Norm ein außerordentlich starkes Ueberwiegen der typischen Keime verbürgt) in dem Sinne abgeändert wird, dass mehr und mehr die Zahl der in einer gegebenen Richtung liegenden atypischen Individuen zunimmt und diese schließlich über die Keime von ursprünglicher Beschaffenheit die Oberhand gewinnen; zahlenmäßig ist dieses Verhalten von SCHIERBECK[2] beim Variieren der Milchsäurebazillen nachgewiesen; nur auf diese Weise erklärt sich auch das oft ganz sprungweise Auftreten von Varietäten. — Die Entstehung starker individueller Differenzen wird hauptsächlich durch abnorme Verlängerung der Generationsdauer begünstigt; sehr begreiflicherweise, indem dadurch die einmal begonnene Differenzierung einer Bakterienzelle Zeit gewinnt, sich mehr und mehr zu befestigen; hierauf, nicht allein auf der Wirksamkeit schädigender Faktoren (Erschöpfung des Nährbodens, Stoffwechselprodukte), beruht unseres Erachtens das besonders häufige Auftreten starker Varietäten bei den vegetativen Formen alter Kulturen. Umgekehrt werden die individuellen Diffe-

renzen auf ein Minimum herabgesetzt (»homogene Kultur«), wenn man für regelmäßige, sehr frühzeitige Erneuerung der noch ganz jungen Kulturen Sorge trägt. Desgleichen ist die Neigung zum Variieren völlig unterdrückt im Zustand des latenten Lebens, sei es bei Aufenthalt unterhalb des Wachstumsminimums (bekanntlich ein treffliches Mittel zur Konservierung der Virulenz!), sei es in Form von Sporen; im latenten Leben bleibt eben das lebende Plasma in demjenigen Zustand ohne Veränderung fixiert, in dem es sich vorher befand.

Die Resultate, zu denen das Variieren unter den soeben geschilderten Bedingungen führt, lassen sich, je nach der Natur der letzteren, in zwei Kategorieen einreihen. Waren die Bedingungen, denen das betreffende Bakterium ausgesetzt worden, nicht nur abweichend vom Optimum, sondern schlechthin ungünstig, so treten degenerative Veränderungen des ursprünglichen Typus ein, meistens in dem Sinne, dass gewisse, für das Fortbestehen der Art nicht unbedingt erforderliche und dabei einen bedeutenden Aufwand vitaler Energie erfordernde Lebensäußerungen (Farbstoffbildung, Gärung, Produktion von hydrolytischen Fermenten, insbesondere pathogene Wirkung) gänzlich unterdrückt werden und das betreffende Bakterium sich in seinem Haushalt und seinen Lebensäußerungen auf das Notwendigste und Einfachste beschränkt; so entstehen die abgeschwächten, ungiftigen, farblosen u. s. w. Rassen. Seltener kommt es vor, dass die neuen Bedingungen, denen ein bisher typisches Bakterium dauernd ausgesetzt ist, wenn auch von der Norm abweichend, doch nicht direkt schädlich, sondern nur ungewohnt für die betreffende Art sind; dann vollzieht sich das Variieren im Sinne einer echten Anpassung an die neuen Verhältnisse. Hierbei kann es vorkommen, dass die so veränderte Kultur vollkommen neue Eigenschaften annimmt, ja sogar, dass sie sich verwandten Arten in dem Maße annähert, dass von einer wahren Umzüchtung gesprochen werden kann. Immerhin sind solche Fälle bisher nur außerordentlich selten sicher konstatiert (vgl. S. 129ff.); insbesondere sei als praktisch wichtig hervorgehoben, dass noch nie gelungen ist, einen der Erreger der menschlichen Infektionskrankheiten künstlich aus verwandten saprophytischen Arten zu züchten; hiermit stimmt die epidemiologische Erfahrung überein, dass Seuchen nie autochthon entstehen, sondern stets der Einschleppung des spezifischen Virus von außen ihre Entstehung verdanken, mag diese auch nicht immer leicht nachweisbar sein; eine scheinbare Ausnahme hiervon machen die Länder, in denen eine Seuche endemisch herrscht, sei es, dass daselbst die Fälle unter den Menschen nie völlig ausgehen, sei es, dass die betreffenden pathogenen Bakterien bei geeigneten Temperaturverhältnissen in der Außenwelt, z. B. im Wasser lange Zeit ein fakultativ-saprophytisches Dasein führen können.

Für den Praktiker entstehen diagnostische Schwierigkeiten aus der Variabilität der Bakterien verhältnismäßig selten und hauptsächlich nur bei vereinzelten Fällen oder am Anfang und Ende einer Epidemie, indem gerade unter diesen Verhältnissen, offenbar wegen der Ungleichartigkeit der äußeren Lebensbedingungen, die Neigung zur Bildung von Varietäten größer ist als sonst.

Das Verdienst, zuerst wissenschaftliche Gesichtspunkte in systematischer Weise auf das Studium der Variabilität der Bakterien angewandt zu haben, gebührt Kruse[1].

Im folgenden werden die wichtigsten gut beobachteten Variationen der verschiedenen Eigenschaften der pathogenen Bakterien im speziellen besprochen, wobei in Bezug auf das Variieren der pathogenen Eigenschaften und bezüglich der Anwendung spezifischer Serumreaktionen zur Erkennung der Art auf KOLLEs Bearbeitung des Kapitels »Spezifität der Art« in diesem Handbuch hingewiesen sein mag. — Noch sei besonders betont, dass man sich gerade in Fragen betreffend die Variabilität der pathogenen Bakterien, sehr vor Täuschungen in Acht nehmen muss, und besonders neue auffallende Angaben stets streng auf ihre Zuverlässigkeit prüfen sollte.

Morphologie. Der Verhältnisse des Pleomorphismus und der Involutionsformen, sowie der echten Verzweigungen ist schon im Abschnitt »Allgemeine Morphologie« gedacht. Individuelle Differenzen finden sich bei verschiedenen Arten in sehr verschieden ausgeprägtem Grade; besonders der Pestbacillus ist morphologisch sehr labil (KOLLE[3]). Auch bei der gleichen Art zeigen verschiedene Stämme eine sehr verschiedene Neigung zu Variabilität, wie von KRUSE[1] für Cholerabazillen, von KRUSE und PANSINI[4] für Pneumokokken, von GRASSBERGER[5] für Influenzabazillen erwiesen ist. Verschiedene Größe der Einzelglieder von Streptokokken in Abhängigkeit von Differenzen des Nährbodens ist von MARMOREK[6] und ZENONI[7] konstatiert. — Temporäre oder sogar dauernde Abarten in degenerativem Sinne kommen durch andauernde Züchtung unter ungünstigen Bedingungen zustande; hierher gehört das Auftreten abnorm langer Bazillen und Scheinfäden beim Bac. pyocyaneus und prodigiosus bei Züchtung in Nährböden, die antiseptische Substanzen enthalten (GUIGNARD & CHARRIN[8], WASSERZUG[9], KÜBLER[10], KRUSE[1]); der schädigende Einfluss solcher Zusätze zeigt sich zunächst in einer Verlangsamung der Teilungsenergie bei übrigens noch ziemlich wohl erhaltenem Wachstum; in ähnlicher Weise erklärt sich wohl auch die Neigung mancher Streptokokken zur Bildung bazillenähnlicher Gebilde (ARLOING & CHANTRE[11]). Eine verkümmerte Varietät des Milzbrandbacillus mit besonderer Neigung zu keulenförmigen Involutionsformen (»Bac. claviformis«) ist von CHAUVEAU & PHISALIX[12] gezüchtet worden. — Für Abarten im Sinne einer Anpassung an neue Verhältnisse bietet die durch sehr häufige Uebertragung auf künstlichen Nährmedien erreichte Umwandlung des FRÄNKELschen Diplococcus pneumoniac. in Streptokokken (KRUSE & PANSINI[4]) ein klassisches Beispiel; sowohl diese Autoren, als auch LEVY & STEINMETZ[13] fanden, dass zahllose Spielarten mit fließenden Uebergängen existieren und dass es unmöglich ist, scharf umrissene und von einander gesonderte Typen aufzustellen. Betreffs analoger Verhältnisse bei Streptokokken vgl. PASQUALE[14], sowie über die Frage der Homologie oder der spezifischen Verschiedenheit der einzelnen Streptokokken im speziellen Teil. —

Morphologische Spielarten des Bac. aërogenes sind von WILDE[15], des Vibrio Finkler-Prior von FIRTSCH[16] beschrieben. — Besonders genau sind diese Verhältnisse beim Choleravibrio studiert. Künstliche Varietäten (kurze oder lange Bazillen) sind hier durch langdauernden Aufenthalt in Brunnenwasser, sowie aus alten Kulturen erhalten worden (KRUSE[1], METSCHNIKOFF[17]), wobei die Zurückführung zum normalen Typus erst nach zahlreichen Tierpassagen gelang. Natürliche Varietäten sind von zahlreichen Autoren beschrieben worden, so von GRUBER[18], PASQUALE[19], BORDONI-UFFREDUZZI & ABBA[20], WILTSCHUR[21]; bei letzteren beiden Autoren recht weitgehend, indem kurze, fast kokkenartige Gebilde bezw. bipolare Stäbchen auftraten, die jedoch bei längerer Fortzüchtung sich allmählich dem normalen Typ wieder an-

näherten. Cunningham[22] und Sanarelli[23] gehen so weit, die morphologische Einheitlichkeit der Art für den Choleravibrio gänzlich zu leugnen — eine Ansicht, die als irrig zurückgewiesen werden muss (vgl. speziellen Teil); insbesondere zeigte Friedrich[24], dass aus den atypischen Abarten bei Uebertragung auf neue Nährmedien stets auch wieder typische Individuen hervorgehen. Nach Friedrich[24] sind die bestimmenden Momente für verschiedene morphologische Abweichungen prinzipiell verschieden; Differenzen in der Länge der Individuen werden hauptsächlich bedingt durch das »Generationsalter« der Kultur (d. h. ob schon mehr oder minder lange aus dem Tierkörper auf künstlichem Substrat fortgezüchtet) —, Abweichungen der Krümmung der Vibrionen hingegen seien von der Zusammensetzung des Nährbodens abhängig. —

Bezüglich Eigenbewegung sind zunächst individuelle Differenzen hervorzuheben, die beim Bacillus der Pseudotuberkulose der Nagetiere (Preisz[25]) soweit gehen, dass einzelne Individuen dauernd unbeweglich, andere beweglich sind. Eine Cholerakultur ohne Eigenbewegung, aber mit normaler Geißelbildung ist von Bonhoff[25a] beobachtet. Dauernder Verlust der Eigenbewegung und der Geißelbildung ist von Villinger[26] bei Bact. coli durch Züchtung bei 42° in karbolhaltiger Bouillon beobachtet. Umgekehrt fanden Zierler[27] und K. B. Lehmann[28] an einem (3 Jahre vorher sehr genau untersuchten) Saprophyten Annahme einer sicheren (wenn auch kümmerlichen) Eigenbewegung; nach Böttcher[29] tritt diese neu erworbene Eigenschaft zuerst nur auf gewissen Nährböden auf. Die mehrfach beschriebene Ueberführung des Tuberkelbacillus in eine bewegliche Varietät (Arloing & Courmont[30], Král & Dubard[31]) ist noch als zweifelhaft anzusehen, insbesondere bezüglich der Natur der beobachteten sogenannten »Eigenbewegung« (?). —

Abnorme Formen von Sporen sind von Nakanishi[32] (endständige runde Sporen bei Milzbrandbazillen) und von Hibler[33] (elliptische statt runde Sporen bei pathogenen Anaëroben unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen) beschrieben. Die Resistenz der Sporen ist individuell und nach Stammesverschiedenheiten sehr variabel (Geppert[34], Dannappel[35]). Besonders bemerkenswert ist die Existenz asporogener Rassen; ihre künstliche Erzeugung gelingt beim Milzbrandbacillus durch Züchtung unter abnormen Versuchsbedingungen (bei 42°, in Nährböden mit Zusatz von Sublimat, Karbol, Kaliumbichromat), wobei jedoch verschiedene Stämme die Fähigkeit der Sporenbildung mit sehr verschiedener Zähigkeit festhalten bezw. verlieren (Chamberland & Roux[36], Roux[37], Behring[38], Phisalix[39], Surmond & Arnould[40], Bormans[41]); Lehmann[42] beschreibt in solchen asporogenen Kulturen das Vorkommen von glänzenden Körperchen, die echten Sporen sehr ähnlich sehen, sich aber von ihnen durch ihre mangelnde Resistenz unterscheiden. — Auch die Rückumwandlung asporogener Rassen in sporogene gelingt (Phisalix[39]). —

In der Koloniebildung zeigen sich individuelle Differenzen besonders bei Aussaat von altem Kulturmaterial. Ferner sind bestimmte Arten besonders geneigt, abweichende Typen von Kolonien hervorzubringen; so enthalten Plattenkulturen des Vibrio Metschnikoff und des Bac. proteus fluorescens (des Erregers der Weilschen Krankheit) (Jäger[43]) gleichzeitig »typhusähnliche« häutchenartige und verflüssigende Kolonien regellos durch einander. Mit Recht weist aber Kruse[1] (S. 481) darauf hin, dass scheinbare Abarten in der Kolonieform oft nur aus feineren, bisweilen ganz unkontrollierbaren Verschiedenheiten des Nährbodens hervorgehen können, und dass sich auf diese Weise entgegengesetzte Angaben verschiedener Beobachter über den gleichen Mikroben erklären. — Die am häufigsten zur Beobachtung gelangende Erscheinung echten Variierens in Bezug auf Koloniebildung ist die alte Thatsache, dass

pathogene Keime, die zuerst nur spärlich auf künstlichem Substrat wuchsen (Diphtherie- und Pestbazillen auf Agar), allmählich immer üppigeres saprophytisches Gedeihen zeigen, parallel mit der Abnahme ihrer pathogenen Eigenschaften; dieselbe ist im Sinne einer natürlichen Auslese zu erklären, wodurch die virulenteren (d. h. dem Tierkörper am innigsten angepassten) Individuen allmählich verdrängt werden und die mehr zur saprophytischen Existenz befähigten Individuen mehr und mehr die Oberhand gewinnen. — Andere Varietäten der Koloniebildung sind in degenerativem Sinne zu erklären, teils durch Verminderung der Wachstumsenergie, teils durch Beeinträchtigung des Verflüssigungsvermögens; künstlich ist letztere von SANFELICE[44] (durch andauernde anaërobe Züchtung aërober Arten) und von HUEPPE & WOOD[45] (durch Züchtung in Karbolbouillon) bewirkt; natürliche Varietäten in diesem Sinne sind von MAZUSCHITA[46] beim Milzbrandbacillus, sowie öfters beim Choleravibrio (KLEIN[47], KAMEN[48]) konstatiert; bei künstlicher Fortzüchtung treten bisweilen überraschende, sprungweise Aenderungen und Rückschläge auf (KAMEN[48]).

Atypische Kolonieen, im Sinne echter Rassen- und Abartenbildung sind besonders beim Choleravibrio von vielen Beobachtern konstatiert (vgl. oben, sowie CELLI & SANTORI[49], NORDHOOK HEGT[50] u. a.); ferner beim Diphtheriebacillus von SLAWYK & MANICATIDE[51], KURTH[52] und ZUPNIK[53], wobei aber letzterer Autor (ganz abgesehen von dem Zweifel, den einige seiner Beobachtungen — Eigenbewegung von Diphtheriebazillen! — erwecken müssen) entschieden zu weit geht, wenn er die morphologische Einheitlichkeit des Diphtheriebacillus leugnet; betreffs Influenzabazillen vgl. GRASSBERGER[5], betreffs der Gruppe der vom Bac. Friedländer sich ableitenden sogenannten Mucosusbazillen der Ozaena vgl. DE SIMONI[54], betreffs Pestbazillen eine Angabe GOTSCHLICHS[55].

Von ganz besonderem Interesse ist die Umwandlung des Tuberkelbacillus der Säugetiertuberkulose in den der Vogeltuberkulose und umgekehrt, durch Züchtung in Kollodiumsäckchen innerhalb des dem betreffenden Bacillus ursprünglich fremden Organismus (NOCARD[56]); schon KRUSE[56a] hatte abnorme Kolonieformen bei den Bazillen der Säugetier- und Hühnertuberkulose, und zwar im Sinne einer beiderseitigen Annäherung beobachtet. —

Bezüglich des Verhaltens zum Sauerstoff sei auf die früher dargelegte Anpassungsfähigkeit der sogenannten obligat anaëroben Bakterien an Luftzutritt, sowie aërobe Rassen des Tetanusbacillus verwiesen.

Umgekehrt gelang SANFELICE[44] auch die allmähliche Angewöhnung streng aërober Bakterien an das Wachstum bei Luftabschluss. —

Verhalten zur Temperatur: Manche Bakterien verlieren die Fähigkeit, bei 37° zu wachsen, teils infolge andauernder Züchtung bei niederer Temperatur (beim Vibrio Deneke beobachtet; KRUSE[1] S. 483), teils durch Bildung natürlicher Varietäten, so beim Choleravibrio von CELLI & SANTORI[49] konstatiert, wobei jedoch nach längerer Fortzüchtung Restitution des Wachstumsvermögens bei Brutwärme stattfand.

Künstliche Anpassung an niedere Temperaturen (bis 10°) hat DIEUDONNÉ[57] am Milzbrandbacillus durch allmähliche Züchtung bei immer niedrigeren Temperaturen erreicht, desgleichen KRUSE & PANSINI[4] für Pneumokokken nach längerer künstlicher Züchtung. Besonderes Interesse beanspruchen die durch längeren Aufenthalt im Körper des Kaltblüters (Blindschleiche, Frosch, Fisch) modifizierten Tuberkelbazillen (MÖLLER[58], BATAILLON & TERRE[59], KRÁL & DUBARD[31], LUBARSCH[60]), die bei Bruttemperatur überhaupt nicht mehr (oder erst nach erneuter Wiederanpassung) zu wachsen vermögen, dafür aber bei 20—22° üppig gedeihen, bisweilen selbst bis 12°

abwärts. Andererseits konnten Galeotti[61] und Dieudonné[57] Pigmentbakterien durch langsame Angewöhnung bei abnorm hohen Temperaturen (bis 42,5°) züchten, die sonst deletär gewirkt haben würden. —

Chemische Zusammensetzung und Ernährung der pathogenen Bakterien. De Giaxa & Lenti[62] fanden bei verschiedenen Cholerastämmen einen verschiedenen Eiweißgehalt der Kultur. — Die Anpassung älterer Individuen an eine sparsamere Ernährung ist bereits früher (S. 83ff.) erwähnt. — Ferner ist es eine allgemeine bekannte Erfahrung, dass Kulturen pathogener Mikroorganismen, die bei direkter Züchtung aus dem Tierkörper auf künstlichen Nährboden nur spärlich wuchsen, bei längerer Fortzüchtung allmählich auf letzterem ein immer üppigeres Wachstum zeigen; insbesondere von Uschinsky[63] für eiweißfreie Nährmedien nachgewiesen. Andererseits sind pathogene Bakterien, die bei chronischem Verlauf des Krankheitsprozesses sehr lange Zeit auf Schleimhäuten des menschlichen Organismus gewachsen sind, bisweilen nur schwierig auf künstlichem Substrat weiter zu züchten, wie gewisse Beobachtungen Wassermanns[64] bei chronischer Gonorrhoë, und Gotschlichs[55] bei chronischer Pestpneumonie beweisen. — Betreffs individueller Differenzen in der Ernährung sei auf die durchaus unregelmäßigen Resultate Tomaszewskis[65] über das Wachstum von Tuberkelbazillen auf Kartoffeln hingewiesen.

Stoffwechselprodukte, Ferment- und Gärwirkungen. Vgl. die Angaben über individuelle Differenzen verschiedener Cholerastämme in der H_2S-Bildung, sowie verschiedener Diphtheriestämme in der Veränderung der Reaktion des Nährbodens. — Verlust oder Schwächung gewisser chemischer Funktionen kommt häufig vor; künstlich können solche abgeschwächte Varietäten erzeugt werden: teils durch fortdauernde Züchtung in einem Nährsubstrat, in dem die betr. Funktion (z. B. mangels gärfähigen Materials) nicht zustande kommt, so beim Milzbrandbacillus von Grotenfeld[66] nachgewiesen; teils durch Züchtung unter Einwirkung schädigender Substanzen, so z. B. in karbolhaltigem Substrat von Schierbeck[2] (sehr exakte quantitative Versuche!) für Milchsäurebazillen, ferner von Rodet & Roux[67] und Malvoz[68] für den Colibacillus beobachtet (jedoch entgegenstehende Angaben Villingers[26]; überhaupt gehen die Angaben von Rodet & Roux[67], welche sogar eine Umzüchtung des Bact. coli in den Typhusbacillus annehmen, entschieden viel zu weit.) — Der Verlust des peptonisierenden Vermögens ist schon oben bei der Variabilität der Koloniebildung besprochen; Unregelmäßigkeiten bezw. Verlust der Labproduktion wurde von Schoffer[69], Celli & Santori[49] bei natürlichen Varietäten des Choleravibrio konstatiert. Letztere Autoren sowie Claussen[70] fanden ferner Fehler der Nitrosoindolreaktion bei gewissen Cholerarassen und Restitution dieser Funktion nach längerer Fortzüchtung auf künstlichem Substrat. — Besonders häufig ist Variieren der Farbstoffproduktion beobachtet; farblose Rassen sind zu erzielen teils durch systematische künstliche Auslese derjenigen Kolonien, die wenig oder keinen Farbstoff erzeugen (Schottelius[71] beim Bac. prodigiosus), teils durch Züchtung unter ungünstigen Verhältnissen, z. B. bei Sauerstoffabschluss (Sanfelice[44]), oder bei Wachstum in Bouillon die mit entwickelungshemmenden Substanzen versetzt ist (Wasserzug[9]), oder durch Züchtung bei abnorm hohen Temperaturen (Schottelius[71], Charrin & Phisalix[72]); in den Versuchen der beiden letzteren französischen Autoren konnte die (auf künstlichem Substrat bereits dauerhafte) farblose Abart in einer früheren Kulturgeneration durch Tierpassage wieder zum normalen Typ zurückgeführt werden, während später auch dieses Mittel versagte. — Neue farbige Abarten sind auch mehrfach beobachtet, so von Charrin & Redais[73] beim Pyocyaneus (Bildung eines

schwarzen Farbstoffs), sowie von R. NEUMANN[74] am Staphylococc. pyogen. aureus (Bildung konstanter weißer, gelber und fleischfarbener Rassen, scheinbar ganz spontan, ohne irgend welche künstliche Eingriffe). So wie nach letzteren Versuchen die Aufrechterhaltung der überlieferten Artverschiedenheit zwischen dem Staphylococc. aureus, albus und citreus bedenklich erschüttert erscheint, so ist das gleiche der Fall nach RŮŽIČKAS[75] Versuchen über die natürlichen Varietäten und die teils künstliche, teils spontane wechselseitige Annäherung zwischen Bac. pyocyaneus und fluorescens liquefaciens.

Litteratur.

[1] KRUSE, Kapitel »Variabilität« in FLÜGGES »Mikroorganismen«, 3. Aufl., 1. Bd., S. 475ff., 1896. — [2] SCHIERBECK, Archiv f. Hyg., Bd. 38, 294. — [3] KOLLE, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 397, 1901. — [4] KRUSE & PANSINI, ebd., Bd. 11. — [5] GRASSBERGER, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 353, 1898. — [6] MARMOREK, Annales Pasteur, 1895. — [7] ZENONI, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, S. 10, 1897. — [8] GUIGNARD & CHARRIN, C. r. d. l'acad. d. sc. de Paris, tome 105. — [9] WASSERZUG, Annales Pasteur 1888. — [10] KÜBLER, Centr. f. Bakt., I. Abt, Bd. 5, 1889. — [11] ARLOING & CHANTRE, Arch. d. physiol., série V, tome 8. — [12] CHAUVEAU & PHISALIX, C. r. d. l'acad. d. sc. Paris, tome 120, 801. — [13] LEVY & STEINMETZ, Arch. f. exper. Pathologie, Bd. 37, 89. — [14] PASQUALE, ZIEGLERS Beiträge zur path. Anat. XII, 449. — [15] WILDE, Inaug.-Diss., Bonn 1896. — [16] FIRTSCH, Archiv f. Hyg., Bd. 8. — [17] METSCHNIKOFF, Annales Pasteur, 1894, No. 5 u. 8. — [18] GRUBER, Archiv f. Hyg., Bd. 20, 103. — [19] PASQUALE, ref. Baumgartens Jahresber., 1894, 403. — [20] BORDONI-UFFREDUZZI & ABBA, ref. ebd., 1895, 984. — [21] WILTSCHUR, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 158, 1894. — [22] CUNNINGHAM, ref. Baumgartens Jahresber., 1894, 355. — [23] SANARELLI, ref. ebd., 1894, 409. — [24] FRIEDRICH, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 8, 87. — [25] PREISZ, Annales Pasteur, 1894, No. 4. — [25a] BONHOFF, Arch. f. Hyg., Bd. 22, 28. — [26] VILLINGER, ebd., Bd. 21. — [27] ZIERLER, ebd., Bd. 34, 192. — [28] K. B. LEHMANN, ebd., Bd. 34, 198. — [29] BÖTTCHER, Inaug.-Dissert., Würzburg 1897. — [30] ARLOING & COURMONT, Z. f. Tuberk. u. Heilk. I, 11, 1900. — [31] KRÁL & DUBARD, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 468. — [32] NAKANISHI, Münch. med. Wochschr., 1900, 680. — [33] v. HIBLER, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 602, 1899. — [34] GEPPERT, Berlin. klin. Wochenschr., 1889, No. 36; 1890, Nr. 12. — [35] DANNAPPEL, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 8, 841, 1900. — [36] CHAMBERLAND & ROUX, C. r. d. l'acad. d. sc. Paris, tome 96, 1090. — [37] ROUX, Annales Pasteur, 1890. — [38] BEHRING, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 6, 125; Bd. 7, 181. — [39] PHISALIX, Bulletin méd., 1892, 25; Arch. d. physiol. norm. et path., 1893, 217 u. 256. — [40] SURMONT & ARNOULD, Annales Pasteur, 1894, 817. — [41] BORMANS, ref. Baumgartens Jahresber. 1895, 138. — [42] K. B. LEHMANN, Münch. med. Wochenschr. 1887, 485. — [43] JAEGER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12. — [44] SANFELICE, Annali dell' istituto d'igiene speriment. di Roma 1892. — [45] HUEPPE & WOOD, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 8, 267, 1890. — [46] MAZUSCHITA, ebd., I. Abt., Bd. 28, 303, 1900. — [47] KLEIN, Local Government Reports on Cholera in England, London 1894, 167. — [48] KAMEN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 417, 1895. — [49] CELLI & SANTORI, ebd., I. Abt., Bd. 15, 789, 1894. — [50] NORDHOOK HEGT, Inaug.-Diss., Utrecht 1894. — [51] SLAWYK & MANICATIDE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 181, 1898. — [52] KURTH, ebd., Bd. 28, 432, 1898. — [53] ZUPNIK, Berlin. klin. Woch., 1897, No. 40. — [54] DE SIMONI, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 501, 1900. — [55] GOTSCHLICH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 234, 1900. — [56] NOCARD, Annales Pasteur, 1898. — [56a] KRUSE, Zieglers Beitrag z. pathol. Anat., XII, 544. — [57] DIEUDONNÉ, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 9, 492. — [58] MÖLLER, Therapeut. Monatsheft, 1898, November. — [59] BATAILLON & TERRE, C. r. d. l'acad. d. sc. Paris, 1897, 1399; 1898, 538. — [60] LUBARSCH, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31, 191ff., 1899. — [61] GALEOTTI, Lo Sperimentale, 1892. — [62] DE GIAXA & LENTI, ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 363. — [63] USCHINSKY, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 141. — [64] WASSERMANN, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 27, 1898. — [65] TOMASZEWSKI, ebd., Bd. 32, 246, 1899. — [66] GROTENFELD, Fortschr. d. Medicin, 1889, Nr. 4. — [67] RODET & ROUX, C. r. soc. biolog. 1891; Arch. de méd. expér. 1892; Bulletin méd. 1892. — [68] MALVOZ, ref. Hyg. Rundschau, 1894, 1. — [69] SCHOFFER, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 11, 262. — [70] CLAUSSEN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 325, 1894. — [71] SCHOTTELIUS, Festschrift für Kölliker, Leipzig 1887. — [72] CHARRIN & PHISALIX, C. r. soc. biol., 1892 — [73] CHARRIN & REDAIS, ebd., 1897, No. 27. — [74] NEUMANN, Archiv f. Hyg., Bd. 30, 1. — [75] RŮŽIČKA, ebd., Bd. 37, 1.

Allgemeine Biologie. II. Abschnitt. Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien im infizierten Organismus. — Infektionswege.

M. Kurze Skizzierung des Gebietes. — Infektionswege*).

Die Lebensverhältnisse der pathogenen Mikroorganismen im infizierten Organismus stellen den für den Arzt wichtigsten Teil der Biologie dar. Ein großer Teil der einschlägigen Fragen kann hier nicht behandelt werden, weil einer Reihe der folgenden speziellen Abschnitte vorbehalten. Hier beschränken wir uns lediglich auf das Verhalten und Vorkommen der Krankheitserreger selbst im infizierten Organismus; wir haben die Wege kennen zu lernen, auf denen die Keime in den Körper einbrechen, desgleichen die Wege, auf denen sie wieder ausgeschieden werden, endlich zu untersuchen, unter welchen Verhältnissen die pathogenen Keime selbst im Körper oder auf seinen Oberflächen vorhanden sein können, ohne Infektion zu verursachen. Diese Betrachtungen, im Verein mit dem folgenden Abschnitt, geben ein vollständiges Bild von dem Kreislauf der pathogenen Bakterien in der Natur, und von und zum infizierten Organismus. — Diese Betrachtung der Infektionswege, die uns hier beschäftigt, macht aber nur einen Teil des Gebietes aus, welches über die biologischen Verhältnisse der Krankheitserreger im infizierten Organismus handelt; einen anderen Teil stellen z. B. die Bedingungen zum Zustandekommen der Infektion (individuelle Disposition — pathogene Wirkung des Erregers — Virulenz und Virusmenge) dar, worüber man die Abschnitte »Spezifität«, »Wesen der Infektion« vergleichen wolle. Weiterhin kommen die durch die Krankheitserreger im Organismus geschaffenen pathologischen Veränderungen in Betracht (vgl. Abschnitte »Toxine« und »Reaktion«); endlich wird die Gegenwehr des Organismus in den dem Studium der Immunitätsfragen gewidmeten Abschnitten des III. Bandes eingehend behandelt.

N. Eintrittspforten der Infektion.

I. **Eindringen der pathogenen Keime von seiten der äufseren und inneren Körperflächen.** 1. Die äußere Haut stellt, wenn sie sich in unverletztem Zustand befindet, dem Eindringen pathogener Keime einen mächtigen Widerstand entgegen; dieser Widerstand beruht im wesentlichen auf mechanischen Momenten (Undurchdringlichkeit und schwierige Benetzbarkeit der obersten verhornten Epithelschichten!) und erscheint nicht wunderbar, wenn man sich der physiologischen Thatsache erinnert, dass die äußere Haut auch der Resorption der meisten chemischen Stoffe eine Schranke entgegensetzt. Normaler Weise findet bei der säugenden Frau Eindringen von Staphylokokken besonders des Staph. pyog. albus, durch die Ausführungsgänge der Brustwarze in die Milchgänge statt, ohne dass jedoch hierdurch infektiöse Prozesse zustande kommen; vgl. über den Bakteriengehalt der Frauenmilch S. 163. — Wird infektiöses Material energisch in die Haut eingerieben, (was besonders gut gelingt, wenn mit

*) In den 3 folgenden Abschnitten N, O und P sind die Litteraturangaben bis 1895 größtenteils nach Kruses Bearbeitung der betr. Kapitel in Flügges »Mikroorganismen«, 3. Aufl., 1896, Bd. I, wiedergegeben.

einer Salbe vermischt), so können die Bakterien in die Ausführungsgänge der Haarbälge, der Talg- und Schweißdrüsen geraten und von da aus infektiöse Prozesse erzeugen. So konnten GARRÉ[1] und SCHIMMELBUSCH[2] durch Einreiben von Kulturmassen des Staphylococc. pyogen. aur. in ihre eigene gesunde Haut typisch Furunkel erzeugen; bei Anwendung verdünnter Kulturaufschwemmungen erhielt BOCKHART[3] Impetigopusteln. Auch für Rotz und Milzbrand, sowie für den Mäuseseptikämiebacillus und den Bacillus der RIBBERTschen Darmdiphtherie gelingen solche Versuche, (ROTH[4], MACHNOFF[5], CORNIL[6], WASMUTH[7], KONDORSKI[8]). Besonders wichtig ist die zuerst von der österreichischen Pestkommission[9] gefundene Thatsache, dass Pestbazillen, auf unverletzter rasierter Haut von Meerschweinchen verrieben, stets tödliche Infektion bewirken; KOLLE[10] zeigte, dass selbst Kulturen, die nach anderen Prüfungsmethoden sich als ganz avirulent erwiesen, bei dieser, dem natürlichen Infektionsmodus beim Menschen nachgebildeten Applikation stets positives Resultat ergeben und dass demnach die genannte Methode eines der feinsten diagnostischen Hilfsmittel darstellt. Zweifelhaft erscheint nur, ob bei diesem Infektionsmodus die Haut wirklich als »unverletzt« angesehen werden darf, oder ob nicht vielmehr das Eindringen der Pestbazillen durch feinste (mit bloßem Auge vielleicht kaum sichtbaren) Verletzungen der Haut stattfindet, wie ja solche beim Rasieren fast unvermeidlich sind. —

2. Dies führt uns zur Betrachtung der Verhältnisse der Infektion von Wunden aus. Gerade die kleinen, meist nicht genügend beachteten Wunden und Kontinuitätstrennungen sind recht häufig der Ausgangspunkt von Infektionen; besonders bei Bubonenpest scheint die Ansteckung meist auf diesem Wege zu erfolgen, und ist daher die Eintrittspforte des Virus nur selten nachweisbar. Starke blutende Hautwunden sind weniger gefährlich (von URBAN[11] speziell für tuberkulöse Infektion nachgewiesen), indem oft die uns oberflächlich anhaftenden Keime durch das vorquellende Blut hinweggespült werden. Ist aber einmal Eindringen in die offenen kleinen Blutgefäße erfolgt, so geht dann die Resorption der Keime sehr rasch vor sich. SCHIMMELBUSCH[12] wies nach, dass schon 10 Minuten nach Milzbrandinfektion einer am Schwanzende der Maus angelegten frischen Schnittwunde, die Milzbrandbazillen in den inneren Organen nachweisbar waren, und dass die Amputation des Schwanzes schon nach dieser kurzen Frist das Tier nicht mehr zu retten vermochte. Analoge Resultate erhielt NOETZEL[13] und PAWLOWSKY[14]; ersterer Autor zeigte überdies, dass auch bei völliger Ausschaltung der Lymphbahn doch ausnahmslos Infektion auf dem Blutwege erfolgte; hiermit fällt die Annahme HALBANS[15], der gerade die Verschleppung auf demLymphwege als den normalen Infektionsmodus statuiert hatte, eine Annahme, die übrigens schon durch die außerordentliche Schnelligkeit, mit der die Resorption von Wunden aus erfolgt, recht unwahrscheinlich geworden war. — Eine ausschlaggebende Rolle spielt bei der von Wunden ausgehenden Infektion der Gewebsdruck (FRIEDRICH[16]); ist jede örtliche Druckdifferenz aufgehoben (verwundeter Mäuseschwanz in Aufschwemmnng von Milzbrandbazillen eintauchend), so erfolgt keine Verschleppung des Virus in die Blut- oder Lymphbahn; daher der Nutzen der offenen Wundbehandlung und der Drainage von Wunden. — Dass schwere Gewebsläsionen eine Infektion der Wunde begünstigen, ist aus der alltäglichen chirurgischen Erfahrung bekannt und auch experimentell von LINSER[17] (sowie vou RONCALI[18] speziell für offene Knochen-

fraktion) erwiesen; insbesondere begünstigen Blutergüsse (Hämatome) erheblich das Zustandekommen von Tetanus. — Wunden, die bis ins subkutane oder Muskelgewebe gehen, sind gefährlicher, als solche die nur die Haut ritzen, indem im ersteren Falle die Infektion vom lockeren subkutanen oder Muskelgewebe aus leichter zustande kommt als innerhalb der sehr straffen Cutis.

Die Beschaffenheit der Wunde ist, neben der Infektionsgelegenheit, mitbestimmend auf die Art der sich in der Wunde ansiedelnden pathogenen Keime; in offenen der Luft leicht zugänglichen Wunden können die pathogenen Anaëroben sich nicht ansiedeln, während diese Gefahr für tiefe Stichwunden besteht, in welche der Sauerstoff der Luft nur schwierig oder gar nicht eindringen kann. Die Zahl derjenigen Bakterienarten, welche Wundeiterungen erzeugen können, ist relativ beschränkt; (vgl. Kap. V »Lokale Reaktion«). — Ganz besondere Verhältnisse bieten die Schusswunden dar; Versuche mit den modernen Mantelgeschossen haben ergeben, dass das Projektil Teilchen der den betr. Körperteil bedeckenden Kleidung in den Schusskanal mit hinein reißt und Fäserchen der Kleidung bis in die scheinbar völlig unverletzte Umgebung des Schusskanals hinein versprengt (vgl. Abschn. V.); die älteren Weichbleigeschosse brachten solche Versprengung (oft genug infektiöser) Partikeln in die Umgebung nicht zustande. Hiernach ist es auch durchaus unmöglich, Schusswunden, weder vermittelst Thermokauter noch durch chemische Desinfizientien, ausreichend zu desinfizieren (Müller[19], Koller[20]). — Schorfe durch Aetzung mit 10% Höllenstein- oder Kupfersulfatlösung oder konz. Liquor furi sesquichlorati erzeugt, gewähren nach Cohn[21] bei Tieren Schutz gegen Infektion mit Milzbrand, Diphtherie und Hühnercholera; Aetzschorfe durch 7% Lösung milchsauren Silbers sind der Infektion gegenüber machtlos; letzteres sah ten Brink[22] auch für Brandschorfe (im Peritoneum), die das Eindringen des Staphylococcus pyogen. nicht zu hindern vermochten. — Besondere Bedeutung für die allgemeinen septischen Erkrankungen beim Neugeborenen hat die Infektion der Nabelwunde; zusammenfassende Darstellung bei Ehrendorferr[23]; bei künstlichen Infektionsversuchen mit Staphylokokken an Tieren konnte Basch[24] nur örtliche Prozesse, nie Fortschreiten längs der Nabelgefäße oder gar Allgemeininfektion hervorrufen. —

Im Gegensatz zu der von frischen Wunden aus drohenden Infektionsgefahr, setzt das (unverletzte) Granulationsgewebe dem Eindringen pathogener Keime einer unüberwindlichen Widerstand entgegen. Experimentelle Milzbrandinfektion konnte weder von alten eiternden Wunden (Sestini[25]) noch durch Injektion in geschlossene Abszesse (Bergonzini[26]) erzeugt werden. Die Widerstandsfähigkeit des unverletzten Granulationsgewebes (Afanassieff[27], Noetzel[28], Jürgelünas[29]) beruht wesentlich auf mechanischen Ursachen; die oberflächliche Zellschicht hält die Keime ebenso sicher zurück wie die Epidermis, auch findet mechanisches Fortschwemmen der Keime durch Wundsekret statt. —

3. Im äußeren Gehörgang ist einmal eine primäre kruppöse Entzündung (durch Bac. pyocyaneus) beobachtet (Helman[30]). — Die normale Paukenhöhle ist keimfrei (Preysing[31]).

4. An der Conjunctiva kommen örtliche Infektionen sehr häufig vor. Als Erreger führt Uhthoff[32] an: Gonococcus, Pneumococcus, Bac. Koch-Weeks, Streptococc. pyogenes, Staphylococc. pyogenes, die Pseudogonokokken akuter Follikularkatarrhe, den Diphtheriebacillus, den Diplobacillus Morax; vielleicht gehört dazu auch der Ozaenabacillus. Ferner

beschreibt GELPKE[33] ein Bacterium septatum als Erreger des „Schwellungskatarrhs«; besonders wichtig ist die Beobachtung C. FRÄNKELS[34], dass auch der Meningococcus als Erreger eiteriger Conjunctivitis mit diphtherischem Belag auftreten kann. Ein Fall primären Milzbrands wird von SCHÜTTE[35] berichtet (Milzbrandblut ins Auge gespritzt!); Fälle primärer Konjunktivaltuberkulose bei PRÖSCHER[36], BODE[37] (daselbst Litteratur!), EYRE[38], REMLINGER[39]. In völlig unverletztem Zustande scheint die Conjunctiva gewissen Erregern gegenüber sich refraktär zu verhalten, wie BRAUNSCHWEIG[40] für Milzbrand, Hühnercholera, Tetragenus, Staphylococc. pyogen. feststellte; doch konnte CONTÉ[41] für Hühnercholera dies nicht bestätigen. Der Gonococcus ist unzweifelhaft auch für die völlig intakte Bindehaut pathogen; das gleiche gilt nach BRAUNSCHWEIG[40], RIRBERT[42], ROTH[4] für den Bacillus der Darmdiphtherie des Kaninchens. Besonders wichtig ist die von der Deutschen Pestkommission[43] festgestellte Thatsache, dass die völlig intakte Bindehaut der grauen Ratte äußerst empfänglich für Pestinfektion ist; die leiseste Berührung mit einer Spur infektiösen Materials genügt, um tödliche Infektion hervorzurufen; vgl. auch KOLLE[10]. Auch für das Virus des Rotzes und der Hundswut (CONTÉ[41]) GALTIER[44]) ist die Conjunctiva durchlässig. Für die vom Bindehautsack aus gelingenden Allgemeininfektionen ist zu beachten (RÖMER[45]), dass als Eintrittspforte wahrscheinlich nicht die Conjunctiva an sich in Betracht kommt (die sowohl durch ihren anatomischen Bau als auch durch die Thränenflüssigkeit geschützt ist), sondern vielmehr die Nasenschleimhaut, auf welche die Erreger durch den Thränennasenkanal von den Thränen abwärts geschwemmt werden. Für örtliche Infektionen der Conjunctiva wirken als prädisponierende Momente, die durch Staub gesetzten feinsten Epithelverletzungen.

5. An der Cornea kommen häufig örtliche infektiöse Prozesse, Geschwüre vor, meist veranlasst durch die gewöhnlichen Eiterkokken und den Gonococcus, auch durch den Pneumococcus (UHTHOFF[32b]). Weiterschreiten des infektiösen Prozesses ist in dem starren gefäßlosen Gewebe der Cornea sehr erschwert, so dass sie als Eintrittspforte für Allgemein-Infektion praktisch nicht in Betracht kommt (G. FRANK[46]); nur bei Verimpfung sehr reichlichen Materials gelang am Kaninchenauge die (auch dann noch immer sehr langsam verlaufende!) Infektion mit Milzbrand (STRAUS[47]) und Mäuseseptikämie (LÖFFLER[48]).

6. Der Nasenrachenraum stellt eine ganz besonders gefährliche Eintrittspforte für verschiedene Infektionskrankheiten dar, teils wegen seiner lockeren, an manchen Stellen durch lymphatische Einlagerungen (Rachentonsille) besonders empfänglichen Schleimhaut, teils infolge des eigenartigen anatomischen Baues. Schon die überaus große Oberfläche, die der Nasenrachenraum mit seinen Muscheln und mit den zahlreichen Nebenhöhlen (HIGHMORS Höhle, Stirn-Siebbein- und Keilbeinhöhlen) der Infektion bietet, — und die zahlreichen verborgenen Winkel und Falten, in denen pathogene Keime sich lange Zeit latent erhalten können, stellen für das Zustandekommen der Infektion sehr begünstigende Momente dar. Ferner kann sich die Infektion vom Nasenrachenraum aus sehr leicht in gefahrdrohender Weise verbreiten, so insbesondere durch die Siebbeinplatte auf die Meningen (wie das bei der epidemischen Cerebrospinal-Meningitis geradezu die Regel ist) und selbst auf das Gehirn (STOERK[49]), — ferner sehr häufig durch die Ohrtrompete in die Paukenhöhle (PES & GRADENIGO[50]), und sogar bis ins Labyrinth (MOOS[51]). Dass umgekehrt auch der Nasenrachenraum sekundär von

seiten der Conjunctiva durch den Thränennasengang infiziert werden kann, ist schon oben erwähnt. — Die experimentelle Pestinfektion gelingt bei Ratten von der Nasenschleimhaut aus sehr leicht; es genügt, eine minimale Menge infektiösen Materials in die Nasenöffnungen einzubringen, um mit Sicherheit tödliche Pestinfektion zu erzielen. — Für Lepra stellt die Nasenschleimhaut nach STICKER[52] geradezu die typische Lokalisation des Primäraffektes dar; vgl. Bd. II; gleiches gilt für Rotz. — Die Erreger der gemeinsten infektiösen Erkrankung der Nasenschleimhaut, der Coryza, sind noch nicht ermittelt; betr. die Aetiologie der Ozaena vgl. die Arbeiten von ABEL[53] und SIMEONI[54]. — Ein bedeutsames Schutzmittel gegen das Eindringen der meisten pathogenen Keime besitzt die Nasenschleimhaut in dem baktericiden Vermögen ihres Sekrets; nach WURTZ & LERMOYÈZ[55] sollen selbst Milzbrandsporen im menschlichen Nasensekret binnen 3 Stunden absterben. So erklären sich die negativen Resultate experimenteller Infektion der Nasenschleimhaut mit den gewöhnlichen Septikämieerregern (ROTH[4], RIBBERT[42]), von denen nur der Bacillus der Darmdiphtherie des Kaninchens einzudringen vermochte.

7. Die Mundhöhle ist unter gewöhnlicheu Verhältnissen sowohl durch ihr sehr resistentes Pflasterepithel als auch durch die baktericiden Eigenschaften des Speichels gegen Infektion geschützt; nach SANARELLI[56] werden nur der Diphtheriebacillus und der Pneumococcus von der letzteren schädigenden Wirkung nicht betroffen; die baktericide Wirksamkeit wird von EDINGER[57], MÜLLER[58] und MARTINOTTI[59] auf die im Speichel enthaltenen antiseptisch wirksamen Rhodanate zurückgeführt. Die experimentelle Infektion gelingt selbst mit dem sonst so invasiven Bacillus der Darmdiphtherie der Kaninchen nicht. Beim Neugeborenen, mit seinem zarteren Epithel, vermag der Gonococcus eine gutartige primäre Affektion der Mundhöhle zu erzeugen (KAST[60], AHLFELD[61]). — Ueber die Aetiologie jener so überaus gefährlichen Infektionen der Mundhöhle, der Noma und der Angina Ludovici ist nichts Sicheres bekannt; Bedingung zu ihrem Zustandekommen scheint Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit, schlechter Ernährungszustand u. dergl. zu sein. — Bei Vorhandensein von Verletzungen können in der Mundhöhle die verschiedensten Infektionen zustande kommen; so stellt die Mundhöhle die typische Lokalisation für Aktinomykose dar; so nehmen unter den extragenitalen Primäraffekten der Syphilis diejenigen der Lippen und der Mundschleimhaut der Häufigkeit nach die erste Stelle ein (Uebertragung durch Küssen!) Besonders wichtig ist die Beobachtung KOLLES[10], dass bei der natürlichen Uebertragung der Pest unter den Ratten (wobei die an Pest verendeten Tiere von den übrigen angefressen werden) sehr häufig nicht in der Darmschleimhaut, sondern in der Mundhöhle die Eintrittspforte zu suchen ist (Submaxillarbubonen). — Von Zahnextraktionswunden aus kann tödliche septische Infektion ausgehen (PORT[62]).

8. Ganz besondere Prädilektionstellen für das Eindringen der verschiedensten Infektionserreger stellen die Tonsillen dar; die Eigenheit ihres anatomischen Baues (tief zerklüftete, lockere und von lymphatischen Elementen durchsetzte Schleimhaut) lassen das leicht erklärlich erscheinen. Oefters stellen die Mandeln die Eintrittspforte für Pest, kryptogenetische Septikämie (HARTZGE[63], STOICESCU & BABES[64], JESSEN[65]) sowie akute infektiöse Osteomyelitis (HERZOG & KRAUTWIG[66]) dar; auch von kleinen chronischen Tonsillarabszessen (wie sie meistens ganz unbeachtet bleiben)

können solche schweren Allgemeininfektionen ausgehen (Treitel[67]). Für Diphterie und zahlreiche Streptokokken (Angina) stellt die Tonsille geradezu die typische Einbruchspforte dar. Fälle primärer Tonsillentuberkulose sind jedenfalls selten; von 32 Sektionsbefunden glaubt v. Scheibner[68] nur zwei mit größter Wahrscheinlichkeit als solche ansprechen zu müssen, während 42 von Lebenden entnommene Tonsillenproben niemals T-B enthielten; ein von Friedmann[69] berichteter »sicherer« Fall wird gleichfalls (vom Ref. W. Kempner[69]) angezweifelt. —

9. Für das Verständnis des Zustandekommens einer Infektion von seiten der Luftwege und speziell der Lungen sind die unter Flügges[70] Leitung angestellten experimentellen Infektionsversuche mit feinstem flüssig versprühten Material von größter Bedeutung; vgl. über »Tröpfcheninfektion« weiter unten, S. 171 ff. Nenninger[70] fand, dass bei einem Tier, das einem Spray mit Aufschwemmung von Prodigiosuskultur ausgesetzt ist, unter ganz natürlichen Versuchsbedingungen die eingeatmeten bazillenhaltigen Tröpfchen durch den Inspirationsstrom rasch bis in die Lungenalveolen getragen werden; dasselbe fand, wenn auch mit quantitativ geringerem Resultat, bei Verwendung trocken verstäubten Materials statt. Schon der forcierte Inspirationsstrom an sich genügt, um spezifische Keime aus der Mundhöhle abzulösen und in großer Zahl bis in die feinsten Verzweigungen der Luftwege zu führen. Praktisch wichtiger noch sind die Resultate Laschtschenkos[70] und Heymanns[70] über die experimentelle tuberkulöse Infektion an Meerschweinchen durch Anhusten seitens phthisischer Personen; besonders bemerkenswerth ist, dass hierbei öfters Infektionen erzeugt wurden, die ganz streng auf die Bronchiallymphdrüsen beschränkt waren, ja sogar solche, wo nur eine Schwellung der Lymphdrüsen vorhanden war, Tuberkelbazillen aber in ihrem Innern nicht mehr nachgewiesen werden konnten, Fälle, die wahrscheinlich im Sinne einer Spontanheilung aufzufassen sind. Durch keinen andern Infektionsmodus sind so geringfügige und örtlich beschränkte tuberkulöse Veränderungen zu erzielen; offenbar erfolgt bei der genannten Versuchsanordnung die Infektion oft nur durch ganz vereinzelte Bazillen, wie in der Praxis, und sind daher die allerersten Anfänge der tuberkulösen Infektion beim Menschen höchst wahrscheinlich nach Analogie dieser Tröpfcheninfektionsversuche zu beurteilen. Nach seinen pathologisch-anatomischen Untersuchungen folgert Birch-Hirschfeld[71], dass die Lungentuberkulose in ihrem ersten Stadium in der Regel ihren Sitz in der Schleimhaut eines mittelgroßen Spitzenbronchus habe; doch schließen diese Beobachtungen keineswegs die Möglichkeit aus, dass schon längere Zeit, bevor tuberkulöse Prozesse in den Bronchien oder im Lungengewebe selbst sich etablieren konnten, T-B bereits in die Bronchiallymphdrüsen mit dem Lymphstrom verschleppt worden sind*); ganz nach Analogie der Arnold'schen[73] Versuche über Inhalation feinsten unorganisierten Staubes. Das intakte Lungengewebe und der intake Bronchialbaum scheinen eben dem Wachstum vereinzelt eingedrungener pathogener Keime (selbst T-B) einen gewissen Widerstand entgegen zu setzen; erst wenn eine Schädigung der Bronchialschleimhaut durch Sekretstauung, Fremdkörper (Staub) u. s. w., eingetreten ist, wozu besonders gewisse mittelgroße Bronchien der rechten Lungenspitze disponiert sind, — erst dann

*) Positive Befunde von T-B. in Bronchiallymphdrüsen von Menschen, die absolut sicher frei von Lungentuberkulose waren, vgl. u. a. bei Kälble[72].

ist Ansiedlung des T-B möglich. Hierdurch erklärt sich, dass auch Infektionsversuche der Lunge mit Septikämieerregern durch Inhalation oder Einspritzung in die Luftröhre nur dann gelingen, wenn ziemlich große Virusmengen verwendet wurden; positive Resultate bei Buchner[74], Muskatblüth[75], Enderlen[76], Hildebrandt[77], Banti[78], betr. Lyssa bei Galtier[44]; negative Ergebnisse u. a. bei Kruse & Pansini[79], Gramatschikoff[80]. — Eine souveräne Rolle spielt die Tröpfcheninfektion auch bei der Entstehung der verschiedenartigen infektiösen Pneumonien (genuine Pneumonie, Influenza- und Pestpneumonie). —

10. Die Magenschleimhaut ist gegen infektiöse Erkrankungen außerordentlich widerstandsfähig (Straus & Würtz[81]), wobei die baktericiden bezw. wenigstens entwicklungshemmenden Eigenschaften des Magensaftes als Schutzvorrichtung in Betracht kommen. Bei jeder länger dauernden Ausschaltung der Magensäure (durch Alkalisierung) zeigten sich stets Erscheinungen einer vermehrten Darmfäulnis (Zunahme der Aetherschwefelsäuren im Harn) (Kast[82]). Doch ist dieser Schutz nur ein sehr unsicherer (besonders bei leerem Magen; Miller[83]), wie schon daraus hervorgeht, dass der (gegen Säuren doch sehr empfindliche) Choleravibrio den Magen noch lebend passieren kann und erst im Dünndarm seine verderbliche Wirkung entfaltet; erst recht gegen den viel resistenteren Typhusbacillus gewährt der saure Magensaft nur sehr unsicheren Schutz (Stern[84]). Nur sporenfreie Milzbrandbazillen gehen im Magen der Versuchstiere (Hammel) mit Sicherheit zu Grunde, während Sporen durch den Magensaft nicht geschädigt werden (Falk[85]); so erklären sich die Versuche von Koch, Gaffky & Löffler[86], wonach Verfütterung sporenfreier Bazillen stets negative Resultate ergab, während bei Verfütterung größerer Mengen von Sporen mit Sicherheit Milzbrandinfektion erzeugt wurde. Uebrigens beruht die Wirksamkeit des Magensaftes keineswegs allein auf seinem Gehalt an Salzsäure (Dyrmont[87]). — Jedenfalls wirken Störungen der Magensekretion, Hyperacididät u. s. w. prädisponierend für Darmerkrankungen, besonders für Cholera.

11. Vom Darmkanal aus kommt eine Reihe der wichtigsten Infektionen zu stande, als Typhus, Cholera, Dysenterie, Weilsche Krankheit, Tuberkulose, ferner besonders bei Kindern allgemeine Septikämien durch Eiterkokken (Epstein[87a], Escherich[88]), endlich zahlreiche Tierseuchen (Milzbrand, Schweinerotlauf, Darmdyphtherie der Kaninchen, Mäusetyphus, Hühnercholera und die verwandten hämorrhagischen Septikämieen). Für einige dieser Krankheiten stellt der Darm sogar die einzige Eintrittspforte dar (Cholera, Dysenterie, Weilsche Krankheit); für andere ist der Darm jedenfalls die natürliche Einbruchsstelle, und wenn überhaupt Infektion von anderen Stellen aus erfolgt, so geschieht dies nur ganz ausnahmsweise (Abdominaltyphus, spontaner Milzbrand des Rindviehs). Bei verschiedenen Tierspecies zeigt die Darmschleimhaut dem Eindringen desselben Mikroorganismus gegenüber ein sehr ungleiches Verhalten; so vermag der Choleravibrio nur beim Menschen und beim jungen säugenden Kaninchen (Thomas, Kolle, Metschnikoff) in die Darmschleimhaut einzudringen, bei Meerschweinchen nur nach besonderen prädisponierenden Eingriffen (Neutralisation des Magensaftes mit Sodalösung und Immobilisierung des Darmes durch Opium nach R. Koch), bei anderen Versuchstieren überhaupt nicht; so stellt der Darm bei Rattenpest eine typische primäre Lokalisation des Virus dar, während beim Menschen dieser Infektionsmodus jedenfalls sehr selten ist und sogar ganz bestritten wird. Bemerkenswert ist, dass bei künstlichen In-

fektionsversuchen vom Darm aus stets eine ziemlich erhebliche Menge des Virus erforderlich ist, um mit Sicherheit positive Resultate zu erzielen, — ganz im Gegensatz zum natürlichen Infektionsmodus, bei dem in der Regel nur eine ganz minimale Menge infektiösen Materials aufgenommen wird. Dieses Ergebnis, zumal bei gleichzeitiger Berücksichtigung der so außerordentlich verschiedenen individuellen Disposition für die gleiche Krankheit, und in Ansehung der Thatsache, dass virulente lebensfähige Erreger (z. B. Cholerabazillen) im Darm scheinbar völlig gesunder Personen vorhanden sein können, ohne die spezifische Infektion zu erzeugen, — alles das muss uns zu der Folgerung drängen, dass beim natürlichen Infektionsmodus wahrscheinlich eine Herabsetzung der örtlichen Widerstandsfähigkeit durch kleinste Epithelschädigungen u. s. w. vorhanden ist und so das Eindringen der spezifischen Keime begünstigt wird. — Es muss aber besonders hervorgehoben werden, dass diese letzteren Momente nur ganz sekundärer Natur sind und nur dann in Wirksamkeit treten können, wenn die eindringenden Keime wirklich eine spezifische Invasionsfähigkeit für die Darmschleimhaut besitzen; ist das nicht der Fall, so können tagelang zahllose, sogar unter anderen Umständen und an anderen Körperstellen höchst pathogene, Keime im Darmlumen vorhanden sein, selbst bei gleichzeitiger schwerster mechanischer Verletzung der Schleimhaut (durch mit verfütterte Glassplitter!), ohne dass Eindringen der Keime in die Schleimhaut und in die inneren Organe erfolgte (M. Neisser[88a]). Man hat, von manchen Seiten, die vom Darm aus drohende Infektionsgefahr sehr überschätzt; man nahm an, die anatomische Struktur der Darmschleimhaut und ihre zahllosen Drüsen und lymphatischem Gewebe begünstige besonders das Eindringen von Keimen, gerade so, wie ja auch normaler Weise bei Resorption des Chylus ganz regelmäßig korpuskuläre Elemente (Fettkügelchen) durchtreten; vgl. auch die positiven Angaben von Lewin[89] und Wassilieff-Kleimann[90] über den Durchtritt von feinsten Partikelchen (Kohlenstaub, Tusche, Karmin). Nocard & Kaufmann[91] behaupten nach ihren Versuchen sogar, dass beim Hunde bei der Verdauung ganz regelmäßig Durchtritt von Bakterien stattfinde, die in großen Mengen im Ductus thoracicus nachzuweisen seien; Desoubry & Porcher[92] fanden besonders reichlichen Durchtritt bei fettreicher Kost, während bei fettarmer Nahrung (Suppe) der Chylus oft ganz keimfrei war. Die sehr sorgfältigen Nachprüfungen dieser auffallenden Angaben durch M. Neisser[88] und Opitz[93] ergaben jedoch ein völlig negatives Resultat;*) selbst bei reichlichster Bakterienverfütterung wurden Chylus und Mesenterialdrüsen stets keimfrei befunden. Ebenso wenig erfolgte ein Durchtritt auf dem Blutwege, da die inneren Organe frisch getöteter Tiere stets keimfrei gefunden wurden, selbst bei gleichzeitiger schwerster mechanischer oder chemischer Schädigung der Darmwand (Verfütterung von Glassplittern, bezw. Krotonöl!). M. Neisser zieht aus diesen Versuchen den Schluss, dass der Darm als Eintrittspforte für allgemeine Infektionen keine größere Rolle spielt, als Haut und Schleimhäute. Eine wesentliche Stütze der Annahme, die im Darm die am häufigsten betretene und am meisten gefahrdrohende Einbruchspforte der Krankheitserreger sah, sollten auch die Er-

*) Hiermit ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass gelegentlich pathogene Keime mit dem Lymphstrom von der Darmschleimhaut aus ins Körperinnere transportiert werden (ob vielleicht durch kleine Epitheldefekte?), ohne lokale Krankheitsprozesse zu erzeugen; dafür spricht z. B. das Vorkommen reiner Mesenterialdrüsentuberkulose ohne Darmläsion (Dobrokionski[94]).

fahrungen über Selbstinfektion vom Darm aus darstellen, mit denen wir uns im nächsten Kapitel zu beschäftigen haben werden. Wenn man endlich eine besonders große Durchlässigkeit des Darmes für Infektionserreger schon aus der Thatsache ableiten zu müssen glaubte, dass vom Darm aus zahlreichere und verschiedenartigere Infektionen ihren Ausgang nehmen, als von irgend welchem anderen Körperteil aus — (ein Vergleich, bei dem übrigens die oberen Luftwege, sowohl was die Häufigkeit als auch die Verschiedenheit der daselbst einbrechenden Infektionen betrifft, nicht wesentlich hinter dem Darm zurückbleiben!) — so ist dies viel einfacher folgendermaßen zu erklären: Kein anderer Teil der äußeren oder inneren Körperoberflächen steht in so innigem und langdauernden, ja permanenten, Kontakt mit einem so bakterienreichen Material, wie es beim Darm der Fall ist; dazu kommt noch die enorme Flächenentwicklung der Darmschleimhaut. —

12. Vom Rectum und After aus kommen verschiedene Infektionen vor. Durch Zerkratzen von Hämorrhoïdalknoten können Eiterungen und auch allgemeine septische Infektionen entstehen; Mircoli[95] stellte Infektionsversuche mit Eiterkokken vom Rectum aus, mit positivem Ergebnis an. Häufig findet sich Gonorrhoë der Rektalschleimheit, teils infolge Coïtus in anum, teils (beim Weibe) durch Herablaufen des infektiösen Sekrets aus der Vulva.

13. Die Harnröhre stellt bei beiden Geschlechtern die typische Lokalisation für den Gonococcus dar; vgl. daselbst den speziellen Teil (Bd. II) auch über gonorrhoëähnliche Erkrankungen. Infektionen der Harnblase von außen her kommen auf verschiedene Weise zu stande: entweder durch Fortleitung eines in der Harnröhre schon bestehenden infektiösen Prozesses nach oben, oder durch direkte Einführung von außen, (z. B. durch unsauberen Katheterismus). Sehr viel häufiger ist jedoch der Ursprung der Cystitis auf Selbstinfektion zurückzuführen; vgl. folgendes Kapitel! Die durch Bact. coli verursachten Cystitiden sind weit gutartiger als die durch Eiterkokken verursachten. — Gelangen Infektionserreger in die Ureteren, so können sie eine aszendierende Infektion verursachen, wobei es zunächst zur Pyelonephritis, schließlich aber sogar auch zur Allgemeinaffektion kommen kann; für Eiterkokken, sowie Milzbrandbazillen, ist dies durch die künstlichen Infektionsversuche von v. Wunschheim[96] und Posner & Cohn[97] zweifellos erwiesen; betr. der Infektion mit Bact. coli divergieren die Resultate beider Autoren, indem letztere nur negative Ergebnisse zu verzeichnen hatten, während ersterer zu positiven Resultaten gelangt war.

14. Die äußeren Geschlechtsteile stellen bei beiden Geschlechtern die typische Lokalisation für das Ulcus molle, sowie für den luëtischen Primäraffekt dar; doch kommen beide Infektionen nicht von der völlig unverletzten Haut zustande, sondern als Eintrittspforte dienen kleinste Verletzungen, wie ja solche besonders beim Coïtus sehr leicht vorkommen können. — Bemerkenswert ist ferner noch die primäre Diphtherie der Vulva kleiner Mädchen, teils durch Kontakt, teils durch Badewasser übertragen.

15. Der weibliche Geschlechtskanal ist zunächst, neben der Harnröhre, die wichtigste Eintrittspforte für die Gonorrhoë; hierbei ist es der mit zartem Cylinderepithel ausgekleidete Cervikalkanal, der regelmäßig befallen wird, — während die durch ihr resistentes Pflasterepithel geschützte Vagina meistens verschont bleibt. Eine weitere bedeutsame Schutzeinrichtung besitzt die Vagina in ihrem Sekret. Döderlein[98] hat zuerst

die bactericide Wirkung des Scheidensekrets erkannt und führte dieselbe auf die in der normalen Vagina stets vorhandene Vegetation eigentümlicher fakultativ anaërober Bazillen zurück; die DÖDERLEINschen Scheidebazillen sind den speziellen Verhältnissen der Vaginalschleimhaut so innig angepasst, dass ihre direkte Uebertragung auf festes Nährsubstrat nicht gelingt; es ist behufs Angewöhnung an die neuen Lebensbedingungen erst eine Vorkultur in 1% Zuckerbouillon, in die ein Tropfen reinen Vaginalsekrets gebracht wurde, erforderlich. Bei pathologischem Sekret ist die Reaktion nur schwach sauer oder gar alkalisch und die Scheidenbazillen sind dann ganz verdrängt. KRÖNIG[99] und MENGE[100] konnten die baktericide Wirkung des Scheidensekrets zwar bestätigen und wiesen sogar nach, dass Kulturen pathogener Keime (Pyocyaneus, Staphylokokken, Streptokokken), in die Vagina Schwangerer oder Nichtschwangerer eingebracht, in kurzer Zeit (spätestens binnen 2—3 Tagen, Streptokokken viel rascher!) zu Grunde gehen. Dagegen konnten sie der Acidität des Vaginalsekrets und der Vegetation der DÖDERLEINschen Scheidenbazillen nicht eine ausschließliche und wesentliche Rolle für das Zustandekommen dieser selbstreinigenden Kraft der Scheide zuschreiben, indem die letztere vom Säuregrad nicht streng abhängig war (bei geschlechtsreifen, den sexuellen Verkehr ausübenden Frauen ist die Reaktion des Scheidensekrets oft amphotin oder alkalisch); andererseits findet sich typisches saures Sekret auch in der (durchaus keimfreien) Vagina des Neugeborenen und treten die DÖDERLEINschen Scheidenbakterien beim Neugeborenen sogar verhältnismäßig spät auf (KNAPP[102]), nachdem schon am 2. Tage reichliche Entwicklung anderer Keime stattgefunden hat. Wahrscheinlich wirken bei der Selbstreinigung der Scheide, (die sich auf alle diejenigen Bakterien erstreckt, die auf schwach alkalischem Agar gedeihen!) eine ganze Reihe von Faktoren mit:[101] Acidität, Sauerstoffmangel, Konkurrenz seitens der anaëroben Saprophyten, baktericide Wirkung der Körpersäfte und der Leukocyten; durch Kochen und Alkalisieren lässt sich diese baktericide Wirkung in vitro vernichten. Während der Menses und zur Zeit der Lochialsekretion ist die baktericide Wirkung des Scheidensekrets schwächer, auch kann sie bei sonst normalen, nicht schwangeren oder klimakterischen Frauen abnehmen oder ganz verschwinden. Im Cervikalsekret gehen gleichfalls eingebrachte pathogene Keime in kurzer Zeit (12 Std.) zu Grunde (MENGE); doch kommt dem Cervixschleim keine direkt baktericide Wirkung zu, sondern er wirkt nur als schlechtes Nährsubstrat (WALTHARD[103]).

Die während der Schwangerschaft stattfindende starke Eindickung des Cervikalsekrets stellt einen besonders wirksamen Schutz gegen das Eindringen pathogener Keime dar, teils direkt durch Bildung eines dichten Verschlusses der Cervix teils indirekt, indem dadurch das Herabfließen des Uterinsekrets in die Scheide und die damit verbundene Verdünnung und Abschwächung des Vaginalschleimes vermieden wird (MENGE). Nach der Geburt ist der weibliche Geschlechtskanal des Menschen besonders für das Eindringen von Infektionserregern disponiert, teils durch die (in leichterem Grade fast unvermeidlichen) Schleimhautrisse, teils dadurch, dass durch Abstoßung der Placenta und der Eihäute die ganze Uterusinnenfläche ihres schützenden Epithels beraubt und in eine Wundfläche verwandelt wird. Bei Meerschweinchen und Kaninchen, die nach der Geburt das Epithel des Uterusinnern fast ganz intakt erhalten, kommen daher septische Puerperalinfektionen viel seltener und schwieriger

zustande: beim Kaninchen konnten Straus und Sanchez Toledo[104] durch intrauterine Injektion von Milzbrandbazillen, pathogenen Anaëroben und Staphylokokken keine Infektion erzeugen: nur Hühnercholerabazillen, nach Caselli[105] auch Streptokokken (letztere 45 Tage vorher in die Vagina eingebracht!) bewirkten allgemeine Sepsis. —

II. **Eindringen der pathogenen Keime von seiten des Lymph- oder Blutweges.** In einer Reihe von Fällen finden sich Krankheitsprozesse primär in inneren Organen lokalisiert, die durch ihre Lage selbst einem direkten Eindringen pathogener Keime von seiten der äußeren oder inneren Körperoberfläche völlig unzugänglich sind. Für diese Fälle, wo der Einbruch der Krankheitserreger durch Vermittelung des Blut- oder Lymphweges erfolgte, sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden. Entweder haben die von außen eingedrungenen Keime nicht an der Eintrittspforte selbst, sondern erst an der nächsten Lymphdrüsenstation ihre primäre Lokalisation etabliert; so insbesondere bei Pest, bei der die Eintrittsstelle des Virus an der äußeren Haut meist nicht nachzuweisen ist und der Bubo selbst die primäre Lokalisation darstellt, — so auch bei primärer Tuberkulose der Bronchial- oder Mesenterialdrüsen ohne Erkrankung der Schleimhäute des Bronchialbaums resp. des Darmtractus. — Oder die pathogenen Keime existierten vorher in latentem Zustande an irgend einer anderen Stelle des Körpers, (sei es in Form eines minimalen, vollständig symptomlosen und daher unbeachtet bleibenden Krankheitsherdes, sei es auch als rein saprophytische Schmarotzer), gelangten dann, (gleichfalls unbemerkt) in den Blut- oder Lymphstrom und siedelten sich schließlich an einem locus minoris resistentiae an, um daselbst ihre pathogene Wirkung zu entfalten. Als örtlich prädisponierende Momente kommen insbesondere Traumen in Betracht; so erklären sich z. B. die Fälle primärer Tuberkulose des Herzbeutels oder der Knochen nach traumatischen Einwirkungen. In anderen Fällen ist freilich ein besonders örtlich wirkendes Moment nicht zu erkennen, so z. B. bei den meisten Fällen von akuter infektiöser Osteomyelitis sowie von der sog. »kryptogenetischen Septikämie«. Ueber die latenten Ausgangsherde solcher Infektionen vgl. nächsten Abschnitt. — In noch anderen Fällen ist der Verlauf bedeutend leichter zu übersehen, nämlich wenn z. B. ein manifester vorher bestandener Krankheitsherd in eine benachbarte seröse Höhle durchbricht (z. B. eine Pyosalpinx in das Peritoneum) und so an letzterem bisher von der Infektion völlig abgeschlossenen Ort einen infektiösen Prozess (eiterige Peritonitis) erzeugt. Letztere Fälle, in denen sich die Infektion per contiguitatem fortpflanzt, sind von der eigentlichen Metastasenbildung —, wo von einem primären Herde aus, durch Verschleppung des Infektionserregers auf dem Blut- oder Lymphwege, an anderen Körperstellen sekundäre Herde entstehen, — oft nicht mehr scharf zu unterscheiden. Betr. Metastasenbildung, sowie betr. Ausbreitung und Verlauf der Infektion je nach verschiedenen Bakterienarten und Eingangspforten vgl. Wassermann, »Wesen der Infektion« (dieses Handbuch, Bd. I). —

III. **Prädilektionsstellen der Infektion und spezifische Anpassung bestimmter Krankheitserreger an bestimmte Eintrittspforten.** Die Thatsache, dass die meisten Infektionserreger gewisse Eintrittspforten in ganz auffallender Weise bevorzugen, oder gar ausschließlich auf gewisse Einbruchsstellen angewiesen sind, lässt eine mehrfache Deutung zu. Entweder liegt das einfach daran, dass die scheinbar so auffallend prädisponierte Stelle gerade diejenige ist, die dem natürlichen Infektionsmodus, wie er durch die

äußeren Verhältnisse gegeben ist, am meisten oder vielleicht gar ausschließlich offen steht. So ist es z. B. nicht wunderbar, dass sich Gonorrhoë und Lues mit relativ seltenen Ausnahmen in der Regel primär an den Genitalien etablieren, — weil eben diese Krankheiten fast ausschließlich durch den Geschlechtsverkehr verbreitet werden; so erklärt sich auch die auffallend größere Häufigkeit der Pestbubonen an den Inguinaldrüsen dadurch, dass die meist am Boden haftenden Pestbazillen viel leichter von seiten der unteren Extremitäten aufgenommen werden als von Armen oder Kopf aus, sowie übrigens auch aus der anatomischen Thatsache, dass das Zuflussgebiet der Leistendrüsen grösser ist als das aller anderen Lymphdrüsen des Körpers. — In anderen Fällen reichen solche äußere Gründe nicht aus. Wenn z. B. ein gesundes Weib durch den Coïtus mit einem tripperkranken Manne sehr wohl an Urethra und Cervix, nicht aber in der Scheide infiziert wird, obgleich letztere in viel intensiverem Kontakt mit dem infizierten Penis sich befand als die erstgenannten Stellen, so ist hier eine wirkliche Prädisposition von Urethra und Cervix gegenüber der relativ refraktären Vagina ganz unverkennbar und durch die histologischen Unterschiede des Epithels leicht erklärbar. In analoger Weise sind aus anatomischen Gründen die Tonsillen mit ihrer zerklüfteten Oberfläche und ihren offenstehenden Krypten prädisponiert für Infektion mit Streptokokken und Diphtheriebazillen; ferner sind gewisse mittlere Bronchi der Lungenspitzen, infolge ihrer ungünstigen Lage zum Stammbronchus, wodurch Sekretstauungen und Ablagerung eingeatmeten Staubes begünstigt werden, besonders disponiert zur primären Ansiedlung der Tuberkulose. — Endlich giebt es Fälle, in denen auch dieser, auf der anatomischen Eigenart der Eintrittspforte basierende Erklärungsgrund unzureichend ist, indem dem gleichen Gewebe gegenüber verschiedene Mikroben ein durchaus verschiedenes Verhalten zeigen. So vermag wohl der Gonococcus, nicht aber das Virus der Syphilis die unverletzte Schleimhaut der Urethra zu infizieren; so ist ferner für den Cholerabacillus die Darmschleimhaut die typische Lokalisation, während die fast stets im Darmlumen vorhandenen Bazillen des Tetanus und des malignen Oedems durch das Darmepithel nicht einzudringen vermögen.

Solche Fälle beweisen das Vorhandensein einer spezifischen Anpassung bestimmter Bakterienarten an bestimmte Körpergewebe, einer Anpassung, die zugleich für den betreffenden Mikroben die wichtigste und am meisten charakteristische biologische Eigenschaft darstellt; so die Thatsache, dass der Choleravibrio nur in die Darmschleimhaut, der Influenzabacillus in die Schleimhaut des Bronchialbaums, das Virus der Lyssa in das Nervengewebe einzudringen vermag, — dass der Gonococcus nur auf denjenigen Teilen des Geschlechtsapparates, die mit Cylinderepithel bestanden sind, einzudringen vermag, während das Virus des Syphilis nur durch offene (wenn auch kleinste!) Wunden eindringt u. s. w.! Eine analoge spezifische Artcharakteristik offenbart sich auch im weiteren Verlauf des Infektionsprozesses; so in der Tiefe des Eindringens und der Verbreitung des Erregers im infizierten Organismus (Cholera und Influenza sind reine Epithelinfektionen und ein Eindringen in den Blut- und Lymphstrom findet selbst in den schwersten Fällen fast nie statt, während es bei Streptokokkeninfektion die Regel ist); so auch in der Metastasenbildung, (z. B. typische Lokalisation im Hoden bei der Infektion des Meerschweinchens mit Rotz, Prädisposition der Nerven für Lepra u. s. w.!).

Zum Teil lassen sich diese Anpassungsverhältnisse durch die biologischen Eigenschaften der Erreger erklären; so ist es begreiflich, dass Tetanus- und

Oedembazillen, bei ihrer streng anaëroben Lebensweise, im mit Sauerstoff beladenem Blute nicht existieren können. — Andere Fälle lassen vielleicht eine Erklärung in phylogenetischem Sinne zu, indem jede Eingangspforte im allgemeinen um so leichter denjenigen Mikroben angepasst sein wird, mit denen sie, dem natürlichen Lauf der Dinge entsprechend, am häufigsten in Kontakt kommt: so ist die Darmschleimhaut als Eingangspforte dem Choleravibrio angepasst, weil dieser meistens mit dem Wasser aufgenommen wird; so aus leicht begreiflichen äußeren Gründen, die Schleimhaut des Geschlechtskanals dem Gonococcus; so die Schleimhaut der oberen Luftwege angepasst an Strepto- und Pneumokokken, sowie Influenzabazillen, weil diese der Regel nach beim natürlichen Infektionsmodus (Aushusten seitens Kranker und Inspiration der schwebenden Tröpfchen) gerade auf diese Schleimhäute gelangen. Für diese Verhältnisse ist es interessant, dass gerade auf solchen Körperoberflächen, die dem Eindringen eines bestimmten Mikroben besonders angepasst sind, oft derselbe Erreger (in normalem oder abgeschwächtem Zustand) oder demselben phylogenetisch sehr nahe verwandten Arten ein latentes saprophytisches Dasein führen. — Aber auch diese phylogenetische Anschauungsweise reicht nicht überall aus: es giebt Fälle (wie z. B. die besondere Affinität des Virus des akuten Gelenkrheumatismus zu den Gelenken, die Anpassung der Lepra an bestimmte nervöse Elemente u. s. w.), wo man vorläufig gar keine direkte Erklärung hat, sondern sich nur auf Analogieen aus dem Verhalten der verschiedenen Organe und Gewebe gegen Gifte berufen kann (spezifische Schädigung der Schilddrüse durch Jod, des Nervus radialis bei Bleivergiftung, gewisser Distrikte der Retina bei Tabaksvergiftung u. s. w.) — Analogieen, die insofern nicht müßig sind, als auch die Wirksamkeit der pathogenen Bakterien in letzter Linie auf chemischer Giftwirkung beruht. —

Litteratur.

[1] Garré, Fortschr. d. Med. 1885, Nr. 6. — [2] Schimmelbusch, Arch. f. Ohrenheilkunde, 1888. — [3] Bockhart, Monatsschr. f. prakt. Dermatol., 1887. — [4] Roth, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4. — [5] Machnoff, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, 441, 1890. — [6] Cornil, Semaine méd., 1890, 22. — [7] Wasmuth, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 12, Nr. 23/24, 1892. — [8] Kondorski, ref. ebd., 12, 21, 1892. — [9] Denkschrift d. Wien. Akad. d. Wiss., mathematisch-physikal. Cl., Bd. 66, 1900. — [10] Kolle, Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 36, 397, 1901. — [11] Urban, Münch. med. Wochenschr., 1899, 346. — [12] Schimmelbusch, Fortschr. d. Med., 1895, Nr. 1/2; Schimmelbusch & Ricker, ebd., Nr. 7/9. — [13] Noetzel, ebd., 1898, S. 443, 486; Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 60, 25. — [14] Pawlowsky, Zeitschr. f. Hyg., 33, Heft 2, 1900. — [15] Halban, Arch. f. klin. Chirurg., 55, 549. — [16] Friedrich, ebd., 59, 458. — [17] Linser, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, 51, 465. — [18] Roncali, ref. Baumgartens Jahresber. 1895, 584. — [19] Müller, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 47, 199. — [20] Koller, ebd., 211. — [21] Cohn, Berlin. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 19. — [22] ten Brink, Centralbl. f. Gynäkologie, 1898, 52. — [23] Ehrendorfer, Wien. med. Wochenschr., 1895, Nr. 12/13. [24] Basch, Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 50. — [25] Sestini, Riform. med., 1890, Nr. 172/173. — [26] Bergonzini, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 556. — [27] Afanassieff, Centralbl. f. allg. Pathologie, VII, 456. — [28] Noetzel, Fortschr. d. Med., 1898, Nr. 5. — [29] Jürgelünas, Zieglers Beiträge z. path. Anat. u. allg. Pathologie, 29, Nr. 1. — [30] Helman, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., 29, 65, 1901. — [31] Preysing, ebd. — [32] Uhthoff, a) ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 852; b) Berl. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 47. — [33] Gelpke, Arb. a. d. bakteriol. Institut Karlsruhe, II., 73. — [34] C. Fränkel, Ztschr. f. Hyg., 31, 221, 1899. — [35] Schütte, Inaug.-Diss., Göttingen 1895. — [36] Pröscher, Centralbl. f. prakt. Augenheilkunde, 23, 303. — [37] Bode, Inaug.-Diss., Tübingen 1899 (Litteratur!). — [38] Eyre, Arch. f. Augenheilkunde, 40, 146. — [39] Remlinger, Inaug.-Diss., Gießen 1898. — [40] Braunschweig, Fortschr. d. Med., 1889, Nr. 24. — [41] Conté, ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 609. — [42] Ribbert, Deutsche med. Wochenschr., 1887, 8. — [43] Deutsche Pest-Commission, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh., Bd. 16, 1899. — [44] Galtier, C. r. soc. biolog., 1890. — [45] Römer, Ztschr. f. Hyg., 32, Heft 2, 1899. — [46] G. Frank, Centr. f. Bakt., 4, Nr. 23/24, 1888. — [47] Straus, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 119. —

[48] Löffler, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, 1, 172. — [49] Stoerk, Wien. med, Wochenschr., 1895, Nr. 21/23. — [50] Pes & Gradenigo, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 580. — [51] Moos, Virchows Archiv, 124, Nr. 3 (1891). — [52] Sticker, Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 39/40; vergl. auch [43]. — [53] Abel, Zeitschr. f. Hyg., 21, 89, 1895. — [54] Simeoni, Centr. f. Bakt., I. Abt., 27, 501, 1900. — [55] Wurtz & Lermoyèz, Sem. médic., 1893, 44. — [56] Sanarelli, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 10, 25, 1891. — [57] Edinger, Ber. d. Freiburg. naturf. Gesellsch., 1894. — [58] A. Müller, C. f. Bakt., I. Abt., 17, 20, 1895. — [59] Martinotti, ebd., 19, Nr. 4/5, 1896. — [60] Kast, Inaug.-Diss., Bonn 1894. — [61] Ahlfeld, Berl. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 42. — [62] Port, Münch. med. Wochenschr., 1895, Nr. 37. — [63] Hartge, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 72. — [64] Stoicescu & Babes, Wien. klin. Rundschau, 1895, Nr. 20. — [65] Jessen, Münch. med. Wochenschr., 1898, 709. — [66] Herzog & Ktautwig, ebd., 416. — [67] Treitel, Deutsche med. Wochenschr., 1898, 761. — [68] v. Scheibner, Zieglers Beiträge, 26, 511. — [69] Friedmann, Inaug.-Diss., Freiburg i. B., 1900; ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., 28, 451, 1900. — [70] Flügge, Nenninger, Latschtschenko, Heymann, Z. f. Hyg., Bd. 30 (1899) u. 38 (1901). — [71] Birch-Hirschfeld, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 64, 58; vgl. auch »Ber. üb. d. Congress z. Bekämpfung d. Tuberkulose als Volkskrankheit, Berlin 1899, S. 213. — [72] Kälble, Münch. med. Wochenschrift, 1899, 622. — [73] Arnold, Untersuchungen üb. Staubinhalation und Staubmetastasen, Leipzig 1885. — [74] Buchner, Arch. f. Hyg., 8. — [75] Muskatblüth, Centr. f. Bakt., I. Abt., 1, 11, 1887. — [76] Enderlen, Dtsch. Ztschr. f. Tiermedicin, 1889. — [77] Hildebrandt, Zieglers Beiträge Bd. 2. — [78] Banti, Arch d. sc. med., 1888. — [79] Kruse & Pansini, Zeitschr. f. Hyg., 11, 349. — [80] Gramatschikoff, Arb. d. path. Instituts, Tübingen 1, 450. — [81] Straus & Wurtz, Arch. de méd. expér. et d'anat. path., 1889. — [82] Kast, ref. Baumgartens Jahresber., 1889, 548. — [83] Miller, Deutsche med. Wochenschr., 1885, Nr. 40. — [84] Stern, Samml. klin. Vortr., N.F., Nr. 138 (1895). — [85] Falk, Virchows Archiv, Bd. 93, 177. — [86] Koch, Löffler & Gaffky, Deutsche med. Wochenschr., 1884, Nr. 12. — [87] Dyrmont, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. 20. — [87a] Epstein, Jahrb. f. Kinderheilkunde, 39, 420 (1895). — [88] Escherich, ebd., Bd. 49 (1899) u. Wien. klin. Woch., 1897, Nr. 42. — [88a] Hirsch, Centr. f. Bakt., 22, 369, 1897. — Libmann, ebd., 476. — [88b] M. Neisser, Z. f. Hyg., 22, 12, 1896. — [89] Lewin, Beitr. z. Inhalationstherapie, Berlin 1865. — [90] Wassilieff-Kleimann, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 27. — [91] Nocard & Kaufmann, Semaine méd., 1895, Nr. 8 u. 24. — [92] Desoubry & Porcher, Compt. rend. soc. biol., 1895, 101. — [93] Opitz, Z. f. Hyg., 29, 505, 1898. — [94] Dobrokionski, Arch. d. méd. expér. et d'anat. path., 1890. — [95] Mircoli, Riform. med., 1895, Nr. 284f. — [96] v. Wunschheim, Ztschr. f. Heilk., 15, 287. (1894). — [97] Posner & Cohn, Berl. klin. Wochschr., 1900, Nr. 31. — [98] Döderlein, a) Ueber das Scheidensekret u. seine Bedeutung f. d. Puerperalfieber, Leipzig 1892; b) Dtsch. med. Wochenschr., 1895, 157. — [99] Krönig, Centralbl. f. Gynäkol., 1894, Nr. 1; 1895, 409, 782, 1013; Dtsch. med. Wochenschr., 1894, Nr. 43. — [100] Menge, Dtsch. med. Wochenschr., 1894, Nr. 46—48. — [101] Menge & Krönig, Bakteriologie des weiblichen Genitalkanals, Leipzig 1897, Georgi. — [102] Knapp, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 5, 577 (1897). — [103] Walthard, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 311, 1895. — [104] Straus, Sanchez Toledo, Ann. Pasteur, 1888, Nr. 8. — [105] Caselli, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, Nr. 1, 1899.

O. Latentes Vorkommen der pathogenen Bakterien im Organismus. — Selbstinfektion.

Pathogene Bakterien können auf den äußeren und inneren Körperoberflächen, sowie auch im Inneren der Organe vorhanden sein, ohne manifeste Krankheitserscheinungen auszulösen; und zwar kann man drei Kategorieen solcher Fälle latenten Vorkommens unterscheiden:

1. Latentes Vorkommen in der Rekonvaleszenz nach stattgehabter spezifischer Erkrankung;

2. Latentes Vorkommen ohne alle pathologischen Veränderungen, im völlig normalen Organismus;

3. Latentes Vorkommen mit gleichzeitigen sehr geringfügigen krankhaften Erscheinungen, die jedoch zu der spezifischen Bedeutung des

betreffenden Krankheitserregers in gar keinem Verhältnis stehen: hierher gehören auch die Fälle lang dauernder latenter Existenz von Krankheitsherden im Initialstadium mancher Infektionskrankheiten.

Die Abgrenzung zwischen den beiden letzten Fällen ist keine scharfe, und können dieselben daher gemeinsam besprochen werden. — In allen drei Kategorien von Fällen ist das latente Vorkommen vollvirulenter Krankheitserreger bei scheinbar ganz gesunden Personen von größter Bedeutung für die Verbreitung von Infektionskrankheiten, da diese Quelle der Ansteckung sich oft jeder Kontrolle entzieht. Aber nicht nur für andere Personen, — auch für den eigenen Organismus, in dem die betreffenden Keime eine Zeitlang ein durchaus friedliches saprophytisches Dasein geführt haben, können dieselben unter gewissen Bedingungen gefährlich werden und, oft plötzlich und scheinbar ganz ohne Veranlassung, die spezifische Infektion in aller ihrer Schwere entstehen lassen: man spricht dann in der ersten Kategorie von Fällen, wo der Patient die betreffende Infektion vor einiger Zeit schon durchgemacht hat, von Recidiv; in den letzteren beiden Kategorieen von Fällen, wo vorher gar keine oder doch nur ganz minimale unbeachtete pathologische Veränderungen vorhanden waren, von Autoinfektion (Selbstinfektion).

I. Während der Rekonvaleszenz können bei einer Reihe von Infektionskrankheiten die spezifischen Erreger oft viele Wochen und Monate in völlig lebensfähigem virulenten Zustand im Organismus vorhanden sein. So können die durchaus normal erscheinenden, geformten Faeces von Cholerarekonvaleszenten noch lange nach völliger Genesung (nach Kolle [1] bis zu 48 Tagen) virulente Cholerabazillen enthalten; der Harn mancher Typhusrekonvaleszenten enthält massenhafte Typhusbazillen bis zu zwei Monaten nach der Genesung (Petruscnky u. a.; vgl. später S. 162); vgl. ferner die Angaben von Houston [2] über eine drei Jahre hindurch bestandene, durch Typhusbazillen verursachte Cystitis, Hübener [3] über einen Fall von Osteomyelitis durch Typhusbazillen, 4½ Jahre nach überstandenem Typhus, und endlich gar den Fall von Droba [4], in dem 17 Jahre nach überstandenem Typhus in der Galle und im Innern von Gallensteinen echte Typhusbazillen nachgewiesen sind. Im durchaus normal aussehenden Sputum von geheilten Fällen von Pestpneumonie sah Gotschlich [5] den Pestbacillus bis zu 76 Tagen, Métin [6] nur bis zu zehn Tagen erhalten bleiben; in Sputum und Speichel von Personen, die kruppöse Pneumonie durchgemacht haben, konnte Netter [7] den Fränkelschen Diplococcus in 60% der Fälle nachweisen, und noch nach einem Zeitraum von drei Jahren (wobei merkwürdigerweise die in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz stark verminderte Virulenz später wieder sich als vollkommen hergestellt erwies!); Influenzabazillen halten sich bis zu einem Jahre nach der Genesung im Sputum (Finkler [8]); Diphtheriebazillen wurden von einer ganzen Reihe von Autoren wochen- und monatelang auf der Mund- und Nasenschleimhaut (sowie in den Nebenhöhlen der Nase) bei Genesenen nachgewiesen, einmal sogar bis zu 7½ Monaten (Schäfer [9]); betreffend andere Angaben vgl. Gladin [10], Wolff [11], Russell [12], Mac Gregor [13]. Auch manche Formen von Conjunctivitis (durch den Koch-Weeksschen Bacillus hervorgerufen) können einen sehr chronischen Verlauf annehmen, und so die virulenten Erreger im Konjunktivalsack scheinbar völlig gesunder Personen vorhanden sein (Weichselbaum & Müller [14], Hoffmann [15]). Ueber die eminente praktische Bedeutung der latenten

chronischen Gonorrhoë vgl. im speziellen Teil (Bd. II). Nach Wundinfektionskrankheiten können sich die Eiterkokken insbesondere leicht in Lymphdrüsen, Narbengewebe und versteckten kleinsten Abzessen erhalten (nach SCHNITZLER[16] im Narbengewebe bis zu einem Jahre, in latenten Knochenherden bis 1½ Jahr Staphylokokken nachweisbar); in allen diesen Fällen sind sie abgekapselt und so den baktericiden Einwirkungen der Körpersäfte entzogen; durch Traumen aber können sie aufs neue mobil gemacht werden und ihre pathogene Wirkung entfalten: oft kommt das Recidiv an einem vom ursprünglichen Herde weit entfernten Körperteil zustande, meist an dem (durch das Trauma gesetzten) Locus minoris resistentiae: hierher gehören alle die zahlreichen klinischen Erfahrungen über plötzliche Entstehung primärer osteomyelitischer Herde nach Traumen; vgl. z. B. auch den von LEVY[17] berichteten Fall akuter Endocarditis ½ Jahr nach septischem Abort. Besonders zahlreich sind die klinischen Erfahrungen über Recidive bei Erysipel. — Auch für Tuberkulose sind ähnliche Fälle hinreichend bekannt, wo nach Stillstand und Heilung (in klinischem Sinne!) des Prozesses in der Lunge ganz plötzlich eine Knochen-, Meningen- oder gar eine akute Miliartuberkulose entsteht: in solchen Fällen sind es gewöhnlich die Bronchiallymphdrüsen, in denen das Virus sich sehr lange Zeit in latentem Zustand erhalten hat.

II. und III. Wir wenden uns nun zu dem latenten Vorkommen pathogener Keime im Organismus in Fällen, wo pathologische Veränderungen an der Ansiedlungsstelle ganz fehlen, und wo man also direkt von saprophytischem Wachstum pathogener Keime im Organismus einer empfänglichen Species sprechen kann, — oder wo es sich um sehr geringe, jedenfalls klinisch latente Krankheitsherde handelt. An dieser Stelle wird auch die saprophytische Flora der einzelnen Körperstellen, soweit sie zum Organismus in einer bedeutungsvollen Beziehung steht, kurz zu berücksichtigen sein. Endlich werden wir diejenigen Momente zu erforschen haben, die gegebenen Falles zur Selbstinfektion führen können.

1. Auf der äußeren Haut werden die verschiedenen Arten des Staphylococcus pyogenes in großer Häufigkeit und Verbreitung angetroffen; ganz regelmäßig fanden PERRIN & ASLANIAN[18] den Staphylococc. albus, häufig auch den Aureus, auf der Oberlippe und an den Nasenlöchern: dass auch Erysipel besonders häufig von letzterer Stelle ausgeht, ist bekannt. Sehr häufig fand FÜRBRINGER[19] die Eiterkokken an der Haut der Finger, insbesondere im Unternagelraum, und selbst wenn grobsinnlich wahrnehmbarer Fingernagelschmutz nicht vorhanden war: eine regelmäßige Beziehung zu vorhergegangener Hantierung mit infektiösem Material ließ sich nicht nachweisen: oft waren die Eiterkokken aufzufinden noch tagelang nachdem eine Berührung mit Eiter vorangegangen war; PREINDLSBERGER[20] fand im Fingernagelschmutz sogar Streptokokken.

In Anbetracht der ubiquitären Verbreitung der Eiterkokken in der Haut ist es nicht zu verwundern, dass auch Operationswunden, unter allen anti- und aseptischen Kautelen angelegt, in der größeren Mehrzahl der Fälle keimhaltig sind und oft sogar typische Eitererreger enthalten (BOSSOWSKI[21], BÜDINGER[22], BRUNNER[23], RIGGENBACH[24]). Meist findet sich der Staphylococc. pyogen. albus (dessen Anwesenheit sogar in der Mehrzahl der Fälle die Heilung per primam nicht beeinträchtigt); seltener finden sich der Staph. aureus, Streptokokken, Tetragenus;

zweimal wies Riggenbach[24] typische Tetanusbazillen nach, ohne dass klinische Erscheinungen vorgelegen hätten. Accidentelle Wunden sind schon nach wenigen Minuten mit zahlreichen Bakterien infiziert, die meist in kleinsten Blutgerinnseln sitzen; besonders zahlreiche Keime finden sich in Kopfwunden (Brunner[23]). Auch nach Laparotomieen (wobei doch mit ganz besonders peinlicher Sorgfalt verfahren wird!) fanden Auché & Chavannaz[25] in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle Staphylococc. albus, einmal sogar den Aureus, — ohne dass dadurch der Heilungsverlauf gestört wurde. Andererseits zeigte freilich Küstner[26], dass manche Todesfälle nach Laparotomieen, die früher dem Shock zugeschrieben wurden, in Wirklichkeit auf eine durch Streptokokken verursachte allgemeine Sepsis mit peritonealer Eintrittspforte zurückzuführen sind. — Bemerkenswerterweise wird der physiologische Prozess der Demarkierung des kindlichen Nabelstranges durch Eitererreger bewirkt; Cholmogorow[27] fand in dem anfangs vollständig keimfreien Nabelstrang später regelmäßig Staphylococc. albus und citreus nach; seltener fanden sich der Aureus und Streptokokken. Ueber die Einwanderung der Eitererreger vom Warzenhof in die Brustdrüse und ihr regelmäßiges Vorkommen in normaler Frauenmilch vgl. oben.

Unter den Momenten, welche seitens der auf der Haut schmarotzenden Eitererreger Selbstinfektion veranlassen können, sind zu nennen: Sekretstauungen in den Talgdrüsen (Akmepusteln, besonders bei gleichzeitiger Reizung der Haut an gewissen Körperstellen durch starke Schweißabsonderung, sowie Reibung und Druck seitens der Kleidung, — Herabsetzung der örtlichen oder allgemeinen Widerstandsfähigkeit (Vereiterung von Brandblasen resp. Furunkulose bei Diabetes); — Mischinfektion (Vereiterung der Pusteln bei Variola).

2. Die Befunde verschiedener Autoren betreffend den Bakteriengehalt der normalen Conjunctiva differieren erheblich: Lachowicz[28] fand völlige Sterilität in 69% der Fälle, Lawson[29] nur in 20,5%, Wolkowitsch[30] nur in 10% der Untersuchungen. Bach[31] fand häufig Mikroben, die sich bei Ueberimpfung auf die Kaninchencornea als pathogen erwiesen; desgleichen fanden Fick[32] und Lundsgaard[33] den Staphylococc. aureus, Oertzen[34] den Pneumococcus (in 4% der Untersuchungen aus normalen Konjunktiven!), Heinersdorff[35] Xerosebazillen. Manche Autoren (Lachowicz[28], Wolkowitsch[30]) fanden nie pathogene Keime. Unter normalen Verhältnissen stellen Lidschlag und Thränenabfluss mächtige Schutzmittel der Conjunctiva dar (Bach[31], van Genderen-Stort[36]). Betreffs der Rolle der Autoinfektion des Auges, insbesondere wenn durch traumatische Einwirkung zum Locus minoris resistentiae geworden, vgl. bei Panas[37]. Betreffs latenten Vorkommens des Koch-Weeksschen Bacillus vgl. oben.

3. Die Nasenhöhle bietet infolge des anatomischen Baues ihrer Schleimhaut und durch ihre Kommunikationen mit zahlreichen Nebenhöhlen die günstigsten Bedingungen für ein länger dauerndes latentes Leben von Mikroorganismen. Wright[38] fand häufig den Staphylococc. aureus, v. Besser[39] daneben oft den Pneumococcus und Streptokokken, selten den Bac. Friedländer; die Stirnhöhlen fand letzterer Autor normalerweise keimfrei. Diese Eitererreger der Nasenhöhle kommen in Betracht bei Empyem des Antrum Highmori, bei Otitis media, sowie auch bei Gesichtserysipele, die von den Nasenöffnungen ausgehen. Daneben kommen aber auch einige der allergefährlichsten Krankheits-

erreger in der Nase latent vor; so fanden SCHERER[40] und SCHIFF[41] bei einigen gesunden oder nur leicht erkrankten (jedenfalls nicht meningitisverdächtigen!) Personen, die in der Umgebung von an Cerebrospinalmeningitis Erkrankten sich befanden, den echten Meningococcus; desgleichen sind die Selbstbeobachtungen von SCHIFF[41] und KIEFER[42] zu erwähnen, die beim Arbeiten mit infektiösem Material beide eine akute Rhinitis mit massenhaften typischen Meningokokken im Sekret, aber ohne schwerere Folgeerscheinungen, acquirierten. Ferner finden sich bei Rhinitis fibrinosa, einer klinisch durchaus gutartigen Erkrankung, die oft ganz unbemerkt verläuft, als Erreger typische virulente Diphtheriebazillen (GERBER & PODACK[43], TREITEL & KOPPEL[44] [positiver Befund bis zu 55 Tagen!], RAVENEL[45], REICHENBACH[46], MORF[47]). Endlich ist der typische Primäraffekt der Lepra im vorderen Teil der Nasenhöhle, durch den massenhafte Leprabazillen nach außen abgeschieden werden, oft lange Zeit hindurch vollkommen latent (STICKER[48]). — Auch Tuberkelbazillen sind neuerdings von STRAUS[49] und MOELLER[50] auf der normalen Nasenschleimhaut bei Personen gefunden worden, die in Phthisikerräumen zu thun hatten (Krankenwärter, Zimmermädchen).

4. In der Mundhöhle finden sich schon normalerweise sehr zahlreiche Bakterien und viele verschiedene Arten, von denen die meisten übrigens künstlich nicht züchtbar sind (MILLER); viele Arten wirken als Fäulnis- und Gärungserreger; sie sind es, die in der unsauber gehaltenen Mundhöhle durch Zersetzung der zwischen den Zähnen haftenden Speisereste den Foetor ex ore erzeugen, desgleichen bei Kranken infolge der Schwächung der Widerstandskraft, durch übermäßige Wucherung und durch Desquamation des Zungenepithels den Zungenbelag verursachen; endlich kommt auch die Caries der Zähne durch ihre Einwirkung zu Stande, indem zunächst durch die bei den Mundgärungen gebildete Säure das Zahnbein entkalkt wird und dann der Ansiedlung der Bakterien in den Dentinkanälchen keinerlei Widerstand mehr bietet (MILLER[51]). Uebersichtliche Zusammenstellung derjenigen Keime der Mundhöhle, die gelegentlich pathogene Wirkung entfalten können, siehe bei MILLER[51] und KREIBOHM[52]. — Von bekannten pathogenen Bakterien sind zu nennen: Der Pneumococcus FRÄNKEL wurde von BÉSANÇON & GRIFFON[53] vermittelst eines elektiven Nährbodens ganz konstant auf der Oberfläche der Tonsillen gesunder Personen aller Altersklassen (3—60 Jahren) gefunden und auch bei solchen, die außer jeder Infektionsgelegenheit gewesen waren. Desgleichen fanden HILBERT[54] und BÉSANÇON & WIDAL[55] pyogene Streptokokken regelmäßig in der Mundhöhle; analoge Befunde betreffs Staphylokokken hatte NETTER[56], während er den Bac. Friedländer in nur etwa 4% der untersuchten Fälle nachweisen konnte. Häufige, wenn auch nicht absolut konstante Befunde von Pneumokokken und Staphylokokken siehe bei BIONDI[56a]; desgleichen fand DÖRNBERGER[57] Streptokokken besonders bei Kindern in 60% der Fälle. Von sonstigen Befunden sei erwähnt: Micrococcus tetragenus (STOOSS[57a], DELALANDE[58]), Kolibazillen (GILBERT & CHOQUET[59]), Typhusbazillen (LUCATELLO[60], DWUEGLASOW[61]), Bacillus hastilis (»Stinkspieße«) (SEITZ[62]). Latente Tuberkulose der hypertrophischen Rachen- und Gaumentonsillen bei Kindern ist von RÉTHI[63] und BREITUNG[64] beschrieben; MARZINOWSKY[65] fand in den normalen Mandelkrypten ziemlich häufig einen dem T.-B. sehr ähnlichen Bacillus. — Die größte Wichtigkeit kommt den Befunden echter, häufig sogar

vollständig virulenter Diphtheriebazillen bei scheinbar völlig gesunden Menschen zu; KOBER[66] hat die einschlägige Litteratur zusammengestellt und fand nach eigenen Untersuchungen, dass bei Personen aus der Umgebung eines Diphtheriekranken in 8% der Fälle virulente Diphtheriebazillen nachgewiesen werden konnten, während bei anderen Personen, die nicht aus der unmittelbaren Umgebung des Kranken stammen, positive Befunde nur in 2½% der Fälle zu verzeichnen waren, und nach Ausscheidung einer weiteren Anzahl von Fällen, in denen genauere Nachforschungen doch eine stattgehabte Beziehung zu einem Diphtherieherd ergaben, gar nur 0,83% erübrigen, wo ein Kontakt nicht nachweisbar war. Bei den in der Umgebung des Kranken sich aufhaltenden Personen sind positive Befunde um so häufiger, je inniger sie dem Kontakt ausgesetzt waren, z. B. bei den mit einem diphtheriekranken Kind spielenden Geschwistern häufiger als bei dem außerhalb des Hauses arbeitenden Vater u. s. w. Die wesentlich größere Frequenz der Befunde früherer Forscher erklären sich wohl, wenigstens zum Teil, daraus, dass die Differenzierung der gefundenen und als Diphtheriebazillen angesprochenen Arten von Pseudodiphtheriebazillen nicht immer so scharf durchgeführt wurde, wie es jetzt nach den neueren Methoden möglich ist. — Die in der Mundhöhle enthaltenen pathogenen Keime können gelegentlich pathogene Wirkungen entfalten; insbesondere ist die Angina meist auf Autoinfektion zurückzuführen, wobei als prädisponierende Momente insbesondere die Erkältung, vielleicht auch schon die Ansammlung größerer Mengen von Bakterien in den Mandelkrypten in Betracht kommen. Ferner kann durch mechanische oder chemische Reizung des Zahnfleisches (kleinste Traumen durch scharfe Zahnkanten u. s. w. — Merkurialismus) ein Locus minoris resistentiae geschaffen werden, an dem die Mundbakterien ihre pathogenen Eigenschaften entfalten können; mit Vorliebe gehen auch krankhafte Prozesse von kariösen Zähnen aus. Ganz besonders verhängnisvoll kann endlich die Rolle der Mundbakterien (speziell der Streptokokken) bei Mischinfektionen (Diphtherie, Noma, Angina Ludovici) werden. — Autoinfektion seitens der Mundbakterien kann aber auch an anderen Körperstellen zu Stande kommen (vgl. den Fall von SEITZ[67], wo seitens der auf der gesunden Tonsille schmarotzenden latenten Diphtheriebazillen eine diphtherische Infektion eines Panaritiums am Finger derselben Person zustande kam); besonders wichtig ist die Rolle, welche die Mundbakterien für die Autoinfektion der tieferen Luftwege spielen.

5. Was den Keimgehalt der tieferen Luftwege (unterhalb der Stimmritze) und der Lungen anbetrifft, so sind verschiedene Forscher zu scheinbar ganz entgegengesetzten Resultaten gekommen. Während nämlich HILDEBRANDT[68], F. MÜLLER[69], BARTHEL[70], KLIPSTEIN[71], GÖBELL[72] die normale Länge sowohl an frisch getöteten Tieren als auch an Menschen post mortem stets absolut oder doch nahezu steril fanden und hiernach die etwa auftretenden vereinzelten Kolonien mit größter Wahrscheinlichkeit als Verunreinigungen (sei es durch hinabgeflossenen Mundhöhleninhalt, sei es accidentell während der Untersuchung) ansehen zu müssen glaubten, — zeigte DÜRCK[73], dass sowohl die Lungen frisch getöteter größerer Schlachttiere als auch die normalen Lungen des Menschen post mortem häufig ein Bakteriengemisch enthalten und oft sogar pathogene Arten (beim Menschen hauptsächlich Pneumokokken, daneben, und auch bei Tieren, Staphylo- und Streptokokken, Bac. Friedländer);

zu ganz analogen Resultaten kam BECO[74]. Noch größere Meinungsverschiedenheiten ergeben sich betr. des Keimgehalts von Larynx, Trachea und Bronchi; GÖBELL, KLIPSTEIN und THOMSON-HEWLETT[74a] behaupten auch für diese Teile absolute Keimfreiheit; BARTHEL und WARGUNIN[74b] finden fast immer Bakterien in den großen und mittleren Bronchi, JUNDELL[75] findet die Trachea (am Lebenden!) etwa in der Hälfte der Fälle steril, in den übrigen Fällen Streptokokken und einen dem Gonococcus ähnlichen Diplococcus, F. MÜLLER findet zuweilen Bakterien in der Trachea. Während man früher geneigt war, in Analogie mit der Keimfreiheit der übrigen inneren Organe auch bei der Lunge den negativen Ergebnissen größere Beweiskraft zuzuschreiben als den positiven und letztere auf Versuchsfehler zurückzuführen (Hinablaufen von Mundhöhlensekret, — Möglichkeit eines stattgefundenen agonalen Eindringens bei den Sektionsbefunden), — kann dieser absolut ablehnende Standpunkt jetzt nicht mehr aufrecht erhalten werden, nachdem NENNINGER[76] durch Versuche mit spezifischen Bakterien erwiesen hat, dass letztere durch den (forcierten) Inspirationsstrom aus der Mundhöhle bis in die feinsten Verzweigungen der Luftwege verschleppt werden. Hiernach ist die Möglichkeit latenten Vorkommens von Bakterien in den Lungen, sowie der Selbstinfektion von der Mundhöhle aus sehr wohl gegeben; als prädisponirende Momente für letztere kommen insbesondere Erkältung, lokale Hyperämie, Traumen in Betracht, alles Momente, deren Bedeutung für die Entstehung der Pneumonie durch klinische Beobachtungen schon längst festgestellt ist. — Von langer Dauer kann die Existenz von Bakterien in den Lungen selbst nicht sein, da sie entweder bald durch die baktericiden Wirkungen des Lungengewebes (GRAMASCHIKOFF[77], HILDEBRANDT[68], LÄHR[78]) vernichtet werden, oder durch den Lymphstrom in die Bronchiallymphdrüsen verschleppt werden, wo sie dann längere Zeit latent bleiben können. Der postmortale bakteriologische Befund in den Lungen (Sterilität oder Anwesenheit von Keimen und spezifische Natur der letzteren) hängt daher wesentlich von den Verhältnissen der Atmung in der letzten Zeit vor dem Tode ab; so erklärt NENNINGER[76] (aus den Versuchsprotokollen der Autoren selbst!) die scheinbaren Widersprüche früherer Angaben. — Ueber latente tuberkulöse Herde im Bronchialbaum vgl. oben. Bemerkenswert ist noch, dass MOORE[79] in den oberen Luftwegen gesunder Haustiere oft pathogene Bakterien (der Swine-plague-Gruppe, Streptokokken u. s. w.) fand, die für die Aetiologie sporadischer und in ihrer Genese oft unerklärlicher Fälle von Tierseuchen vielleicht eine wichtige Rolle spielen.

6. Im Darmkanal besteht schon im normalen Zustand eine reichhaltige Bakterienflora; Näheres darüber, sowie insbesondere über ihre Abhängigkeit von der Nahrung, ihre Anpassung an die betr. Darmabschnitte, individuell verschiedene Rassen von Darmbakterien bei verschiedenen Personen u. s. w. siehe in Bd. II, »Bact. coli commune«. — Häufig ist die Vermutung ausgesprochen worden, dass die normalen Darmbakterien dem Organismus nützlich, ja geradezu unentbehrlich seien, indem sie durch ihren Stoffwechsel und ihre Fermentwirkungen am Verdauungsprozess mitwirken. NUTTAL & THIERFELDER[80] haben jedoch durch ihre klassischen Untersuchungen an absolut keimfrei (durch Kaiserschnitt) geborenen und keimfrei gehaltenen und ernährten Meerschweinchen gezeigt, dass, auch ohne jede Mitwirkung von Bakterien, dennoch die Verdauungsvorgänge im Darm vollständig und typisch ablaufen, wie am normalen Tier, dass demnach die Darmbakterien für die

Verdauung nicht unentbehrlich sind. Levin[81] bestätigte dies durch seine Untersuchungen an arktischen Tieren, deren Darminhalt er stets steril fand. In neuester Zeit hat jedoch Schottelius[82] erwiesen, dass absolut keimfrei gehaltene Hühnchen nur eine kurze Frist zu leben vermögen und dabei keine Gewichtszunahme zeigen, während die Kontrolltiere mit normaler bakterienhaltiger Nahrung gut gedeihen; für das Hühnchen scheinen also die normalen Darmbakterien wirklich unentbehrlich zu sein, so dass man von einer echten Symbiose derselben mit dem Organismus sprechen kann. — Im letzteren Sinne ist wohl auch die Beobachtung Bizzozeros[83a] auszulegen, der im normalen Hundemagen konstant feinste Spirillen im Innern der Belegzellen der Magendrüsen fand. Dagegen ist die von Ribbert[84], Bizzozero[83b], Manfredi[85], Ruffer[86] konstant beobachtete Einlagerung von Bakterien in den obersten Schleimhautschichten des Processus vermiformis und des Sacculus rotundus bei Kaninchen wahrscheinlich als rein passive Aufnahme aufzufassen, indem durch Kulturversuch festgestellt ist, dass diese Mikroben nicht mehr wachstumsfähig sind. — Die Gefahr der Autoinfektion seitens der im normalen Darm lebenden Bakterien ist früher oft überschätzt worden, insbesondere für Allgemeininfektionen beim Säugling (Czerny & Moser[87]); hiergegen hat Fischl[88] geltend gemacht, dass die gastro-intestinalen Erscheinungen oft erst sekundär zustande kommen, und dass die Darmwand auch bei Kindern dem Eindringen von Bakterien einen mächtigen Widerstand entgegensetzt; die meisten Allgemeininfektionen des Kindesalters gehen nach Fischl nicht vom Darm, sondern vom Respirationstractus aus. Hier sei nochmals der überaus sorgfältigen Versuche M. Neissers[89] gedacht, der weder bei der normalen Verdauung, noch auch bei schwersten mechanischen oder chemischen Schädigungen der Darmschleimhaut (Glassplitter, Krotonöl, Fluornatrium) Durchtritt der Darmbakterien zu stande kommen sah; zu ganz analogen Resultaten kamen Simoncini[90] und Tschistovitsch[90a]. Demgegenüber, und in Anbetracht der zahlreichen Versuchsfehler und Täuschungen, denen man auf diesem Gebiete ausgesetzt ist (Austerlitz & Landsteiner[91], Schott[92]), müssen Angaben, wie die von Chvostek & Egger[93], v. Klecki[94], die schon nach ganz geringen Ernährungsstörungen der Schleimhaut Bakteriendurchtritt beobachtet haben, mit größter Reserve aufgenommen werden. — Eine ganz besonders wichtige Rolle für das Zustandekommen einer Autoinfektion vom Darm aus wurde neuerdings dem Darmverschluss bezw. der Stauung des Darminhalts zugeschrieben. In dieser Hinsicht war schon längst bekannt, dass das Bruchwasser eingeklemmter Hernien oft Bakterien enthält, und zwar nicht nur in tödlichen, sondern auch in genesenden Fällen; doch divergieren die klinischen Angaben erheblich, indem Spitta[95], Rovsing[96], Schloffer[97] das Bruchwasser immer oder fast immer steril fanden (selbst nach 5 Tage langem Bestehen der Einklemmung!), während Boennecken[98] stets positive Befunde hatte; in der Mitte stehen die Ergebnisse von Garré[99], Tietze[100], Nicolaysen[101], Scharfe[102], Brentano[103], Ljunggren[104], die nur in einem Teil der Fälle Bakterien im Bruchwasser fanden. Am besten dürfte der von Garré und Tietze vertretene Standpunkt der Sachlage gerecht werden; hiernach ist ein Durchtritt von Bakterien in der Regel nicht zu fürchten, so lange das inkarzerierte Darmstück noch reponierbar ist, d. h. so lang es noch keine irreparablen Ernährungsstörungen zeigt; es kommen zwar auch in solchen Fällen klinisch unverdächtigen Darmes zuweilen Bakterien im Bruchwasser vor, doch dann nur in sehr

geringer Zahl, so dass, wie die praktische Erfahrung gezeigt hat, die Reponierung des Darmstücks nicht kontraindiciert und eine Infektion das Peritoneums nicht zu fürchten ist; das Bruchwasser ist in diesem Stadium der Einklemmung »steril im klinischen Sinne« (TIETZE). Hierfür, sowie zur Erklärung der Thatsache, dass selbst bei Darmgangrän das Bruchwasser nicht immer Bakterien enthält, ist die bakterieide Wirkung des Bruchwassers, welche sich gegenüber den zuerst durchgedrungenen Bakterien äußert, von Bedeutung (SCHLOFFER). Auch darf nicht vergessen werden, dass der Durchtritt von Bakterien bei scheinbar völlig normal aussehender Darmschlinge wahrscheinlich nicht durch die im Bruchsack freiliegende Schlinge selbst, sondern nur durch die (in ihrer Ernährung ja immer geschädigte) Stelle des Einklemmungsringes erfolgen wird; für eine Durchgängigkeit der normalen Darmwand beweisen also diese klinischen Erfahrungen natürlich nichts. Was die Arten der im Bruchwasser gefundenen Bakterien anbelangt, so handelt es sich meist nur um ganz wenige unter den zahlreichen Arten des Darmlumens, für die der Darm passierbar geworden ist (LJUNGGREN); zuerst brechen Kokken durch (GARRÉ), was sehr auffallend ist, wenn man bedenkt, dass unter den Darmbakterien die Kokken an Zahl gegenüber den Bazillen ganz zurücktreten; SCHLOFFER fand gelegentlich auch den Pneumococcus und glaubt damit die öfters nach Brucheinklemmung beobachteten Pneumonien in Zusammenhang bringen zu können. — Mit Rücksicht auf die divergenten und inkonstanten klinischen Erfahrungen, suchte man der Frage des Bakteriendurchtritts bei Darmeinklemmung auf experimentellem Wege beizukommen; aber auch hier ist keine Einigung erzielt worden. BOENNECKEN[98], ARND[105], MAKLEZOW[106] fanden, bei Einklammerung einer Darmschlinge in .einem elastischen Ringe (Gummikondom), dass schon eine leichte Zirkulationsstörung, eine venöse Hyperämie ohne Gangrän, ausreicht um massenhaften Durchtritt von Bakterien zu ermöglichen; auf der anderen Seite betonen RITTER[107], WATERHOUSE[108], OKER-BLOM[109], dass eine einfache venöse Stase und selbst ziemlich feste Umschnürungen in keinem Fall genügten, um Bakteriendurchtritt zu gestatten, dass vielmehr Bakterien nur an solchen Stellen durchtreten können, die nekrotisch sind; auch BOSE[110] fand bei histologischer Untersuchung der Darmwand in verschiedenen Stadien der Einklemmung, dass nur dann Bakterien in der Darmwand nachweisbar waren, wenn Epithelverlust an der Schleimhaut vorangegangen war. Neben dem mechanischen Moment der Einklemmung hat man neuerdings auch die Stauung des Darminhalts als ursächliches Moment für die Autoinfektion vom Darm aus betont; in dieser Beziehung machten besonders die Versuche von POSNER & LEWIN[111], sowie POSNER & COHN[112] Aufsehen, nach welchen bei Mastdarmverschluss (durch Abklemmung, Naht oder erstarrenden Verband) nach etwa 24 Stunden massenhafter Uebergang der Darmbakterien (und auch vorher in das Darmlumen eingeführter spezifischer Keime, z. B. Prodigiosus) ins Blut und in alle Organe stattfinde; auch MAKLEZOW und OKER-BLOM kamen bei lokalen Kotstauungen in durch Doppelligatur abgeklemmten Darmschlingen zu gleichen Resultaten. CANON & NEUMANN[112a] fanden, dass der Darmverschluss gleichzeitige spezifische Infektion (Streptokokkensepsis) begünstigt. POSNER & COHN gestehen zwar selbst zu, dass diese Versuche für den normalen Darm nicht beweisend sind, betonen aber, dass die Schädigungen, welche den Bakteriendurchtritt ermöglichen, nur ganz gering, grobanatomisch gar nicht wahrnehmbar zu sein brauchen. Je-

doch hat Markus[113] auf Grund sorgfältiger Nachprüfungen (bei denen unter Ausschluss aller Fehlerquellen nie Allgemeininfektion beobachtet wurde) gegen diese Versuche eingewendet, dass durch die (ziemlich rohen) Eingriffe beim künstlichen Verschluss des Darmes Verletzungen der Lymphgefäße geschaffen werden, und dass daher durch diese lokalen Verletzungen auf dem Lymphwege, nicht durch die gesamte Darmwand auf der Blutbahn, der Bakteriendurchtritt erfolgte. Für die Autoinfektion der Harnblase vom Darm aus ist dieser Modus des Bakteriendurchtritts allerdings bedeutungsvoll (Wreden[114], von Calcar[115]); ersterer Autor sah auf dem gleichen Wege, durch das lockere subperitoneale periprostatitische Bindegewebe bei Epithelverletzungen des Mastdarms sogar Oeltröpfchen durchtreten; Warburg[116] und Rovsing[99] hingegen nahmen für die Bakteriurie eine Aufnahme des Bact. coli aus dem Darm auf dem Blutwege mit nachträglicher Ausscheidung durch die Nieren an, während Predöhl[117] und Salus[118] die Entscheidung zwischen beiden Wegen noch für offen halten. —

So viel diskutiert hiernach noch die Frage des Bakteriendurchtritts bei Einklemmung der Darmwand, sowie Stauung des Darminhalts ist, so sicher ist auf der anderen Seite die Rolle der Autoinfektion für das Zustandekommen der Perforationsperitonitis durch ausgetretenen Darminhalt; bei der bakteriologischen Untersuchung wird meist das Bact. coli gefunden (Litteratur bei Schott, S. 291 ff.); doch betonen Tavel & Lanz[119], dass demselben für die Perforationsperitonitis keine spezifische Rolle zukomme, sondern die Aetiologie derselben sehr vielfältig ist und oft auf Mischinfektion beruht; zudem genügt die Anwesenheit der Bakterien im Peritoneum für sich allein noch nicht, um Peritonitis zu erzeugen, sondern es müssen noch mechanische oder chemische Schädigungen des Bauchfells hinzutreten, wie solche ja allerdings in dem austretenden Darminhalt ja immer gegeben sind.

Besondere Berücksichtigung verdient endlich noch die Frage des agonalen und postmortalen Eindringens von Darmbakterien. Die normalen inneren Organe frisch getöteter Tiere sind bekanntlich stets keimfrei; für die Darmschleimhaut selbst wurde dies noch von Marfan & Bernard[120] nachgewiesen; erst nach mehrstündiger Fäulnis sind die Bakterien im Dickdarm im Innern der Drüsenlumina nachweisbar. In frischen menschlichen Leichen fand Birch-Hirschfeld[121] die inneren Organe durchschnittlich nach 10 Stunden, frühestens nach 2 Stunden, keimhaltig; jedenfalls ist die Thatsache, dass innerhalb des Zeitraumes, der gewöhnlich zwischen Exitus und Autopsie verstreicht, eine massenhafte postmortale Bakterieneinwanderung stattfinden kann, von Wichtigkeit für die Deutung bakteriologischer Befunde an der Leiche und mahnt zur Vorsicht in der Verwendung derselben; Hauser[122] fand besonders häufig Coli, aber auch Staphylo-, Strepto- und Diplokokken. Eine bestimmte Reihenfolge der Organe konnte Birch-Hirschfeld nicht ermitteln; sicherlich kommt nicht nur Verbreitung auf der Blut- und Lymphbahn, sondern auch ganz direktes Durchwachsen und Weiterverbreitung per contiguitatem vor; so kann die dem Darm anliegende Leber bereits zu einer Zeit Keime enthalten, wo das Pfortaderblut noch steril ist; nach Löw[122a] ist dieser Modus der postmortalen Bakterienverbreitung sogar der häufigste. In der Milz und der Schilddrüse (beides Organe, die wahrscheinlich normaler Weise der Eliminierung von etwa in die Blutbahn während des Lebens eingedrungenen Keimen dienen), fand Béco[123] schon nach $^1/_4$—$^3/_4$ Stunde nach dem Tode oft

Bact. coli, zu einer Zeit, da das Blut noch steril war. Agonales Eindringen wurde unter folgenden Versuchsbedingungen konstatiert: Ueberanstrengung (CHARRIN & ROGER[124], Abkühlung (WURTZ[125]), Erstickung und Vergiftungen mit langdauernder Agone (Alkohol, Arsenik, Kanthariden, Brechweinstein) (WURTZ & HUDELO[126], BÉCO[123]); begünstigend ist nach ACHARD & PHULPIN[127] der Einfluss höherer Lufttemperatur. Beim Menschen soll besonders bei chronischen Krankheiten kurz vor dem Tode eine »terminale« Infektion seitens des Darmes erfolgen (FLEXNER[128]). OPITZ[129] erachtet jedoch die Existenz eines agonalen Eindringens von Bakterien in den Kreislauf als noch nicht streng bewiesen.

7. Die in der normalen Galle ziemlich häufig gefundenen Bakterien (LÉTIENNE[130]) können bei Gallensteininkarzeration in die Gallengänge eindringen und so zunächst zu örtlichen Entzündungen Anlass geben, an die sich sogar infektiöse Allgemeinerkrankung anschließen kann (NETTER & MARTHA[131], NAUNYN[132], ORTNER[133]). Auch hier dürfte, wie beim Darm, das die Autoinfektion veranlassende Moment nicht sowohl in der Sekretstauung als solcher, als vielmehr in der mechanischen und Ernährungsschädigung der Wandungen der Gallenwege zu suchen sein.

8. Für die Cystitis kommen zwei Möglichkeiten der Selbstinfektion in Betracht: vom Darm aus (vgl. oben), sowie von der Urethra her. Als prädisponierende Elemente wirken besonders Harnretention und Traumen. Besonders mit Rücksicht auf das häufige Vorkommen des Bact. coli als Cystitis-Erreger, betrachtet VON CALCAR die Infektion vom Darm aus als die wichtigere; doch darf auch die Infektion seitens der Urethra nicht vernachlässigt werden; so hat LÖW festgestellt, dass ein einziger, wenn auch unter allen aseptischen Kautelen ausgeführter, Katheterismus in der Hälfte der untersuchten Fälle ausreicht, den vorher sterilen Harn keimhaltig zu machen. Dies ist verständlich, wenn man das häufige Vorkommen latenter Krankheitserreger in der Urethra berücksichtigt. Aseptisch aufgefangener Urin völlig gesunder Männer ist (trotz vorangegangener Desinfektion der Urethralmündung!) stets keimhaltig (HOFMEISTER[134], FRANZ[135]); die Bakterien sitzen besonders in der Fossa navicularis, im Präputium (TOMMASOLI[136], MELCHIOR[137]) und auch in den höheren Teilen; viele der gefundenen Arten (z. B. die pyogenen Staphylo- und Streptokokken) kommen als Cystitis-Erreger in Betracht; andere, wie z. B. ein dem Gonococcus ähnlicher Diplococcus (HOFMEISTER[134], LUSTGARTEN & MANNABERG[138]) sind unschädlich, weil sie sich in eiweißfreiem Harn nicht entwickeln können und weil ihnen die Fähigkeit der ammoniakalischen Harnzersetzung abgeht; letztere Autoren fanden in der männlichen Urethra auch einen dem T.-B. sehr ähnlichen Bacillus, wahrscheinlich einen »Smegmabacillus«. Der Keimgehalt der gesunden weiblichen Urethra ist von GAWRONSKY[139], SCHENK & AUSTERLITZ[140] und ganz besonders eingehend von SAVOR[141] untersucht. Bei nicht-schwangeren gesunden Frauen fand SAVOR die Urethra in 35—40% der Fälle steril, bei alter Gonorrhoë nur in etwa 12% der Fälle. Der am häufigsten gefundene pathogene Keim ist der Staphylococcus pyog. alb., demnächst Coli, dann Aureus und Streptokokken. Unter dem Einfluss der Gonorrhoë (sowohl alter wie frischer Prozesse) geht die Frequenzziffer des Staphylococcus alb. sehr in die Höhe (von 15 auf 40%), während Streptokokken in der gonorrhoïsch affizierten Urethra stets vermisst wurden. Bei Schwangeren war die Urethra nur in 27% der Fälle steril; in der Hälfte der Fälle fand sich Staphylo-

coccus pyog. albus, in 6% der Fälle virulente Streptokokken! Im Wochenbett stiegen die Frequenzziffern der Befunde pathogener Keime etwas an; einige Male traten (ohne klinische Erscheinungen!) Streptokokken erst im Wochenbett auf, während sie vorher gefehlt hatten.

9. Im weiblichen Geschlechtskanal bildet, unter normalen Verhältnissen, die Gegend des äußeren Muttermundes die Grenze zwischen bakterienfreier und keimhaltiger Zone (Menge & Krönig[142], Stroganoff[143]). Die Tuben und das Corpus uteri sind normaler Weise, sowohl bei schwangeren als auch bei nicht-schwangeren Frauen, stets steril (Winter[144], Czerniewski[145]); auch für den puerperalen Uterus geben Menge & Krönig[142] absolute Keimfreiheit als die Norm an und betrachten das Vorkommen von Keimen als pathologisch; doch sahen Stähler & Winkler[146] zuweilen, Burckhardt[147] sogar in der Mehrzahl der Fälle Keimgehalt des puerperalen Uterus, ohne dass Störungen des klinischen Verlaufs bestanden. Auch die Uteruslochien wurden stets (oder doch fast stets) keimfrei gefunden (Döderlein[148], v. Franqué[149]); nur in einem Falle sah letzterer Autor Streptokokken in normalem Uterus-Lochialsekret; auch das aus dem obersten Abschnitt der Vagina gewonnene Lochialsekret ist keimfrei (v. Ott[150]). Ueber die Schutzwirkungen, welche die Keimfreiheit des normalen Uterus garantieren (Selbstreinigung der Scheide, Rolle des Cervikalschleims u. s. w.) vgl. oben S. 141; übrigens halten sich Bakterien auch im normalen Endometrium selbst nur kurze Zeit lebend (Menge[150a]). Auch der Cervikalkanal ist bei Schwangeren stets (Goebel[151], Steidl[152]), bei Nicht-Schwangeren in der großen Mehrzahl der Fälle (Stroganoff[143], Steidl[152]) keimfrei; während der Menses fand Steidl stets Keime, darunter oft auch pathogene (Staphylokokken, Kolibazillen). — In der Vagina sind von einer ganzen Anzahl von Autoren (Winter[144], Cziernewski[146], Thomen[154], Steffeck[155], Williams[156], Döderlein, Burckhardt[147b], Burguburu[157], Walthard[158]) pyogene Staphylokokken und Streptokokken nachgewiesen; Vahle[159] fand dieselben sogar schon nach wenigen Tagen in der Vagina der Neugeborenen. In einigen dieser Versuche war die Virulenz dieser Keime experimentell nachzuweisen, in anderen allerdings erwiesen sich die gefundenen Kokken im Tierversuch als avirulent (Goenner[160], Knoblauk[161]) oder zeigten sogar kulturelle Verschiedenheiten von den echten pyogenen Kokken (Goenner[160], Kroenig[162]); der Mangel ider Virulenz im Tierversuch schließt jedoch keineswegs aus, dass diese Mikroben gelegentlich dem Menschen gefährlich werden können; vgl. im speziellen Teil Kap. »Streptokokken«. Von anderen Bakterien, die als krankheitserregend in Betracht kommen können, wurde von Kulisciof[163] ein Proteus, von Maslowsky[164] der Bac. pyogen. foetidus, von Hallé[164a] verschiedene neue Bazillen, von Bumm[165] ein pyogener Diplococcus nachgewiesen. Diese zahlreichen positiven Befunde werden natürlich durch die negativen Ergebnisse von Menge & Krönig, sowie Samschin[166] nicht aus der Welt geschafft; auch die von Menge und Krönig gefundene Thatsache, dass pathogene Keime, die künstlich in die Scheide eingebracht werden, den daselbst wirksamen bactericiden Kräften bald erliegen (vgl. oben S. 141), schließt keineswegs aus, dass nicht doch unter gewissen Umständen pathogene Keime sich längere Zeit latent erhalten können, — genau so, wie auch auf anderen Schleimhäuten (z. B. in der Mund- und Nasenhöhle) trotz der daselbst wirksamen Schutzvorrichtungen doch Krankheitserreger in latentem Zustand lange Zeit zu existieren vermögen. Die Möglichkeit der Selbst-

infektion bei der Geburt und im Wochenbett ist daher vom bakteriologischen Standpunkt aus durchaus anzuerkennen; inwieweit die gelegentlich im Genitaltractus latent vorhandenen Krankheitserreger wirklich ihre pathogene Wirksamkeit entfalten können und insbesondere, welche Faktoren hierzu mitwirken müssen (Transport nach oben durch innere Untersuchung, Verletzungen während der Geburt u. s. w.) kann hier nicht entschieden werden. Zwei Ansichten stehen sich auf diesem Gebiete schroff gegenüber; AHLFELD[167], der eigentliche Begründer der Selbstinfektionslehre in der Geburtshülfe, behauptet nach klinischen Erfahrungen und gestützt auf die zahlreichen Befunde pathogener Keime in der Vagina Schwangerer, dass »jede Frau in ihrer Vagina Mikroorganismen birgt, die unter geeigneten Verhältnissen Fieber und Tod herbeiführen können«; MENGE & KRÖNIG hingegen statuieren, dass die Vagina jeder normalen, nicht innerlich untersuchten Schwangeren und Kreißenden aseptisch sei. Kritisches vgl. bei BERNSTEIN[168] und FEHLING[169]. Die wesentlichsten Fehlerquellen, die bei Beurteilung von Fällen vom Gesichtspunkt der Selbstinfektion aus in Betracht kommen, liegen einerseits in der Unmöglichkeit (wenigstens in den meisten Fällen!) vorhergegangene Berührungen (»Selbsttouchieren«!) seitens der Kreißenden mit Sicherheit auszuschließen, — andererseits in den ganz außerordentlichen Schwierigkeiten, völlige Sterilität der Hände des operierenden Arztes zu erzielen. Eine definitive Lösung aller hier schwebenden Fragen steht zur Zeit noch aus.

Litteratur.

[1] KOLLE, Ztschr. f. Hyg., Bd. 18, 1895. — [2] HOUSTON, Brit. med. Journ., 1899, I, 78. — [3] HÜBENER, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Medic. u. Chirurg., 2, 705. — [4] DROBA, Wien. klin. Woch., 1899, Nr. 46. — [5] GOTSCHLICH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 32, 402, 1899. — [6] MÉTIN, Ann. Pasteur, 1900. — [7] NETTER, Compt. rend. soc. biol., 1887, Nr. 34. — [8] FINKLER, »Infektion der Lunge durch Streptokokken und Influenzabac.«, Bonn 1895. — [9] SCHÄFER, Brit. med. Journ., 1895, I, 61. — [10] GLADIN, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 265. — [11] WOLFF, Ztschr. f. Hyg., 19, 225, 1895. — [12] RUSSEL, Journ. of the American. Medic. Association (1899), 32, 1427. — [13] MAC GREGOR, Lancet, 1898, I, 716. — [14] WEICHSELBAUM & MÜLLER, v. Graefes Arch. f. Ophthalmol., 47, 108. — [15] HOFFMANN, Ztschr. f. Hyg., 33, 1, 1900. — [16] SCHNITZLER, Arch. f. klin. Chirurg., 59, 866. — [17] LEVY, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 77. [18] PERRIN & ASLANIAN, Semaine méd., 1894, 353. — [19] FÜRBINGER, »Untersuchungen und Vorschriften üb. d. Desinf. der Hände d. Arztes etc.«, Wiesbaden 1888. — [20] PREINDLSBERGER, rf. Baumgartens Jahresber., 1891, 619. — [21] BOSSOWSKY, Wiener med. Wochenschr., 1887, Nr. 8/9. — [22] BÜDINGER, Wien. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 22-25. — [23] BRUNNER, »Erfahrungen u. Studien üb. Wundinfektion u. Wundbehandlg.«, Frauenfeld 1898. — [24] RIGGENBACH, Deutsche Zeitschr. f. Chir., 47, 33. [25] AUCHÉ & CHAVANNAZ, Compt. rend. soc. biol., 1898, Nr. 39. — [26] KÜSTNER, Münch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 40. — [27] CHOLMOGOROW, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 5, 287 (1889). — [28] LACHOVICZ, Archiv f. Augenheilk., 30, 256. — [29] LAWSON, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 822. — [30] WOLKOWITSCH, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 943. — [31] BACH, v. Graefes Arch. f. Ophthalmolog., 40, 136. — [32] FICK, »Über Mikroorganismen im Conjunctivalsack«, Wiesbaden 1887. — [33] LUNDSGAARD, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 852. — [34] OERTZEN, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 37, 432. — [35] HEINERSDORFF, v. Graefes Archiv f. Ophthalmolog., 46, 1. — [36] VAN GENDEREN-STORT, Arch. f. Hyg., 13, 395 (1881). — [37] PANAS, Arch. d'ophthalmol., 1897, 273. — [38] WRIGHT, New York Med. Journ., 1897, 27 July. — [39] v. BESSER, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 5, 714; Zieglers Beiträge IV, 331 (1889). — [40] SCHERER, Centr. f. Bakt., I. Abt., 17, 433, 1895. — [41] SCHIFF, Centr. f. inn. Med., 1898, Nr. 22. — [42] KIEFER, Berlin. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 28. — [43] GERBER & PODACK, Deutsch. Archiv f. klin. Med., 54, 262. — [44] TREITEL & KOPPEL, Arch. f. Kinderheilk., 18, 107. — [45] RAVENEL, Med. News, 1895, I, 537; daselbst Litteratur. — [46] REICHENBACH, Zeitschrift f. klin. Med., 38, 486. — [47] MORF, Corresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte, 21, 645. — [48] STICKER, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 16, 1899. — [49] STRAUS, Arch. d. méd. exper. et d'anat. pathol., VI, 633,

1894. — [50] Moeller, Z. f. Hyg., 32, 205, 1899. — [51] Miller, C. f. Bakt., I. Abt., 2, Nr. 2 (1887); »Die Mikroorganismen d. Mundhöhle«, Leipzig 1889. — [52] Kreibohm, Inaug.-Diss., Göttingen 1889. — [53] Besançon & Griffon, Gaz. des Hôpitaux, 1898, Nr. 45. — [54] Hilbert, Z. f. Hyg., 31, 381, 1899. — [55] Besançon & Widal, Bull. et Mémoire Soc. des Hôpitaux, 1894. — [56] Netter, Revue d'hyg., 1889, Nr. 6; Compt. rend. soc. biol., 1887, Nr. 33. — [56a] Biondi, Ztschr. f. Hyg., 2, 194 (1887). — [57] Dörnberger, Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 35, 395 (1893). — [57a] Stooss, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 48; 1896, 757. — [58] Delalande, Thèse de Paris, 1899. — [59] Gilbert & Choquet, Compt. rend. soc. biol., 1895, 664. — [60] Lucatello, Berlin. klin. Woch., 1894, Nr. 16. — [61] Dwueglasow, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 944. — [62] Seitz, Ztschr. f. Hyg., 30, 47, 1899. — [63] Réthi, Wien. klin. Rundschau, 1900, 509. — [64] Breitung, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., 29, 953, 1901. — [65] Marzinowsky, ebd., 28, 39, 1900. — [66] Kober, Z. f. Hyg., 31, 433, 1899. — [67] Seitz, Corresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte, 21, 641. — [68] Hildebrandt, ref. Baumgartens Jahresbericht, 1888, 328. — [69] F. Müller, Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 49. — [70] Barthel, Centr. f. Bakt., I. Abt., 24, 401, 1898. — [71] Klipstein, Ztschr. f. klin. Med., 34, Nr. 3 u. 4. — [72] Göbell, Inaug.-Diss., Marburg 1897. — [73] Dürck, Deutsches Arch. f. klin. Med, 58, 368. — [74] Beco, Arch. d. méd. expér. et d'anat. pathol., XI, 317. — [74a] Thomson & Hewlett, Brit. med. Journ., 1896. — [74b] Wargunin, ref. Zeitschr. f. Mikrosk., V., 257 (1887). — [75] Jundell, Hygiene, 60, Nr. 6/7 (1898). — [76] Nenninger, Zeitschr. f. Hyg., 38, 94 (1901). — [77] Gramatschikoff, Arb. d. pathol. Inst. Tübingen, I. — [78] Lähr, Inaug.-Diss., Bonn 1887. — [79] Moore, ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 137. — [80] Nuttall & Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 21, 109, 1895; ebd., 22, 62, 1896; ebd., 23, 231, 1897. — [81] Levin, Annales Pasteur, 1899, Nr. 7. — [82] Schottelius, Arch. f. Hyg., 34, 210, 1899. — [83] Bizzozero, a) ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 422; b) Centralbl. f. d. medic. Wissensch., 1885, 45. — [84] Ribbert, Deutsche med. Wochenschr., 1885, 13. — [85] Manfredi, Giornal. internaz. d. sc. mediche, 1886. — [86] Ruffer, Quartaly Journal of microscopic. Science, 1890, 481. — [87] Czerny & Moser, Jahrbuch. f. Kinderheilk., 38, 430. — [88] Fischl, Sammlung klin. Vorträge, N. F., Nr. 220. — [89] M. Neisser, Ztschr. f. Hyg., 22, 12, 1896. — [90] Simoncini, Ann. d'Igien. speriment. Roma, VII, 61. (1897). — [90a] Tschistovitsch, ref. Baumgartens Jahresber., 1897. — [91] Austerlitz & Landsteiner, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., 23, 286, 1898. — [92] Schott, ebd., 29, Nr. 6/7 (1901), (daselbst vollständige Litteratur!) — [93] Chvostek & Egger, Wien. klin. Wochenschr., 1896, 1143. — [94] v. Klecki, Ann. Pasteur, XIII, 480. — [95] Spitta, Inaug.-Diss., Greifswald 1891. — [96] Rovsing, Centralbl. f. Chirurgie, 1892. — [97] Schloffer, Beitr. z. klin. Chirurg., XIV, Nr. 3 (1895). — [98] Boennecken, Virchows Archiv, Bd. 120, 10 (1890). — [99] Garré, Fortschr. d. Med., 1886, 15. — [100] Tietze, Langenbecks Archiv f. Chirurgie, 49. — [101] Nicolaysen, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 585. — [102] Scharfe, Inaug.-Diss., Halle 1896. — [103] Brentano, Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg., 43, 288. — [104] Ljunggren, ref. Baumgartens Jahresber., 1893. — [105] Arnd, Mitt. a. Kliniken u. med. Instituten d. Schweiz, I, 395. — [106] Maklezow, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 881. — [107] Ritter, Inaug.-Diss., Göttingen 1890. — [108] Waterhouse, Virch. Archiv, 119, 357. — [109] Oker-Blom, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 15, 588. — [110] Bose & Blom, Arch. d. méd. expér., 1896, 735. — [111] Posner & Lewin, Berlin. klin. Wochenschr., 1894, 743. — [112] Posner & Cohn, ebd., 1900, 798. — [112a] Canon & Neumann, Zeitschr. f. klin. Med., 19. — [113] Markus, Zeitschr. f. Heilkunde, 20, Nr. 5/6. — [114] Wreden, Centralbl. f. Chirurg., 1893, Nr. 27. — [115] von Calcar, ref. Baumgartens Jahresbericht, 1899, 813. — [116] Warburg, Münch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 29. — [117] Predöhl, ebd., 1899, Nr. 45. — [118] Salus, Prag. med. Wochenschr., 1900, Nr. 27. — [119] Tavel & Lanz, Mitt. a. d. klin. und med. Instituten der Schweiz, I, 1. — [120] Marfan & Bernard, Compt. rend. soc. biol., 1899, 331. — [121] Birch-Hirschfeld, Zieglers Beiträge 24, 304 (1898). — [122] Hauser, Zeitschr. f. Heilk., 18, 421. — [122a] Löw, ebd., 21. — [123] Béco, Annales Pasteur, 1895, 199. — [124] Charrin & Roger, Arch. de physiol. norm. et path., 1890. — [125] Wurtz, Sem. méd., 1892, 64. — [126] Wurtz & Hudelo, C. r. soc. biol., 1895, 51. — [127] Achard & Phulpin, Arch. de méd. expér., VII, 25. — [128] Flexner, Journ. of exper. Med., 1897, I, 559. — [129] Opitz, Z. f. Hyg., 29, 505, 1898. — [130] Létienne, Arch. de méd. expér., 1891. — [131] Netter & Martha, Arch. de physiol. norm. et path., 1886. — [132] Naunyn, Dtsch. med. Wochenschr., 1891, 5. — [133] Ortner, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., 17, Nr. 5/6, 1895. — [134] Hofmeister, Fortschr. d. Med., 1883. — [135] Franz, Wien. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 28. — [136] Tommasoli, ref. Baumgartens Jahresber., 1888, 474. — [137] Melchior, ebd., 1897, 933. — [138] Lustgarten & Mannaberg, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syph. XIV., 905. (1887). — [139] Gawronsky, Münch. med. Wochenschr., 1894, Nr. 11. — [140] Schenk & Austerlitz, Prag. med. Wochenschr.,

1899, Nr. 17. — [141] SAVOR, Hegars Beiträge z. Geburtsh. u. Gynäkol. II, 1. (1899). [142] MENGE & KRÖNIG, Bakteriologie d. weibl. Genitalkanals, Leipzig, Georgi, 1897. — [143] STROGANOFF, Centralbl. f. Gynäkol., 1895, 1009. — [144] WINTER, Zeitschr. f. Gynäkol., 14. — [145] CZERNIEWSKI, Arch. f. Gynäkol., 33, 73. (1888). — [146] STÄHLER & WINKLER, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., 9, 737. — [147] BURCHHARDT, a) Centralbl. f. Gynäkol., 1898, 686; b) Arch. f. Gynäkol., 45. — [148] DÖDERLEIN, ebd., 21, 412. (1887). — [149] v. FRANQUÉ, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., 25, 277. (1893). — [150] v. OTT, Arch. f. Gynäkol., 33, 436. (1888). — [150a] MENGE, Centralbl. f. Bakt., 1895, 796. — [151] GOEBEL, Centralbl. f. Gynäkol., 20, 84. — [152] STEIDL, Inaug.-Diss., Straßburg 1897. — [154] THOMEN, Arch. f. Gynäkol., 36. — [155] STEFFECK, Zeitschr. f. Gynäkol., 20. — [156] WILLIAMS, Amer. Journ. Med. Sc., 106, 45. (1893). — [157] BURGUBURU, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 30. — [158] WALTHARD, Arch. f. Gynäk., 48. — [159] VAHLE, Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., 23, 368. — [160] GOENNER, Centralbl. f. Gynäkol., 1887, Nr. 28; ebd., 1899, Nr. 21. — [161] KNOBLAUK, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., 40, 85. — [162] KRÖNIG, Centralbl. f. Gynäkol., 1895, 409. — [163] KULISCIOFF, ref. Baumgartens Jahresber., 1887, 392. — [164] MASLOWSKY, ref. ebd., 1892, 305. — [164a] HALLÉ, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 26, 645. (1899). — [165] BUMM, Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch., Würzburg 1885, 1. — [166] SAMSCHIN, Dtsch. med. Wochenschr., 1890, 16. — [167] AHLFELD, Centralbl. f. Gynäkol., 1887, Nr. 46; Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., 27, Nr. 2. (1893). — [168] BERNSTEIN, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 924. — [169] FEHLING, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 48/49.

P. Ausscheidung der Infektionserreger aus dem Organismus.

Die Kenntnis der Wege, auf denen die Infektionserreger aus dem erkrankten Organismus ausgeschieden werden, ist von großer praktischer Bedeutung, indem dieselben Se- und Exkrete, mit denen die Bakterien in die Außenwelt gelangen, gleichzeitig auch die wichtigsten Infektionsquellen für die Weiterverbreitung der Erkrankung darstellen. Im Prinzip lassen sich zwei verschiedene Wege unterscheiden, auf denen die Ausscheidung erfolgt: entweder unmittelbar vom Erkrankungsherd aus, durch pathologische Ausscheidungsprodukte, oder indirekt, durch Vermittelung des Blutweges, mit den normalen Se- und Exkreten des Körpers.

I. Unmittelbare Eliminierung von seiten des Erkrankungsherdes selbst, vermittelst pathologischer Produkte. Notwendige Voraussetzung hierzu ist, dass der Krankheitsherd mit der Außenwelt in direkter Verbindung steht; so können z. B. aus dem (nicht vereiterten) Pestbubo, falls nicht sekundäre Pestseptikämie entsteht, keine Pestbazillen nach außen gelangen, und sind daher alle leichteren Fälle von unkomplizierter Drüsenpest zur Verbreitung der Seuche durchaus ungeeignet (BITTER[1]). Die genannte Bedingung ist ohne weiteres bei allen Infektionen erfüllt, die sich an der Oberfläche von Schleimhäuten abspielen; so die Ausscheidung der betreffenden spezifischen Krankheitserreger bei Conjunctivitis, infektiösen Prozessen der Nasenschleimhaut (Coryza, Diphtherie, Lepra, Rotz), der Mundhöhle und des Rachens (Streptokokken-Angine, Diphtherie), der Respirationswege und der Lungen (Pneumonie, Pestpneumonie, Influenza, Keuchhusten, Tuberkulose), des Intestinaltractus (Typhus, Cholera), des Urogenitalapparats (Gonorrhoë, Lues, Tuberkulose), der äußeren Haut (Hautschuppen bei Masern, Scharlach, Pocken).

Natürlich wird die ganze Strecke vom Erkrankungsherd an bis zu der natürlichen Körperöffnung, vermittelst welcher schließlich die Ausscheidung aus dem Körper erfolgt, durch die passierenden keimhaltigen

Produkte gleichfalls infiziert; so enthält z. B. der Mundspeichel bei Lungentuberkulose T.-B., bei Diphtherie des Larynx Diphtheriebazillen, so kann auch das Erbrochene bei Cholera infolge Rückstau infektiösen Dünndarminhalts beim Brechakt gleichfalls Choleravibrionen enthalten u. s. w.

In anderen Fällen muss ein allseitig geschlossener Herd erst nach der Körperoberfläche hin durchbrechen, um Ausscheidung der Infektionserreger zu ermöglichen; so bei Abszessen (verkästen Drüsen u. s. w.) die nach der Haut oder nach dem Darm oder den Luftwegen hin durchbrechen und so den infektiösen Eiter nach außen gelangen lassen. Nicht immer erfolgt die Ausscheidung direkt nach einer der äußeren oder inneren Körperoberflächen; öfters bringt es die Lage des Krankheitsherdes, im Verein mit den anatomischen Verhältnissen der Umgebung, mit sich, dass zuerst Durchbruch in eine seröse Höhle oder in lockeres Bindegewebe erfolgt. Beispiele für ersteren Fall sind das Durchbrechen einer Pyosalpinx oder einer Appendicitis ins Peritoneum, eines Leberabszesses in die Pleura, eines osteomyelitischen Herdes in die Gelenkhöhle u. s. w.; Durchbruch in lockeres Bindegewebe findet sich typisch bei Tuberkulose in Form der »Senkungsabszesse«. Aus dem Gesagten ist ersichtlich, dass die Ausscheidung der pathogenen Keime aus dem Körper keineswegs immer gefahrlos ist, sondern häufig zu Neuinfektionen anderer Organe Anlass giebt; typische Beispiele dieser Art sind die sekundäre Larynxtuberkulose nach Lungenphthise, die sekundäre Cystitis bei infektiösen Nierenerkrankungen u. s. w; ganz besonders groß ist die Gefahr, wenn der Durchbruch des primitiven Infektionsherdes nicht nach außen, sondern in eine seröse Höhle erfolgt (Peritonitis in den oben zitierten Fällen von Pyosalpinx und Appendicitis!); gar wenn der Durchbruch ins Blut erfolgt, so ist tödliche Generalisierung der Infektion fast unausbleiblich (typischer Ursprung der Miliartuberkulose durch Einbruch eines tuberkulösen Herdes in eine Vene!). Endlich kann von seiten der in Ausscheidung begriffenen pathologischen Produkte auch Verallgemeinerung der Erkrankung durch Autoinfektion erfolgen; so werden z. B. tuberkulöse Sputa, die aus einem primär affizierten Bronchus oder Lungenlappen in den Bronchialbaum und die Trachea expektoriert sind, durch eine neue Inspiration leicht in bisher intakte Lungenpartieen verschleppt, oder die Sputa schon in der Mundhöhle angelangt, werden verschluckt und bewirken so sekundäre Darmtuberkulose. — Erfolgt die Eliminierung (besonders größerer Massen) infektiösen Materials prompt und auf kürzestem Wege, ohne dass Gelegenheit zur Neuinfektion umgebenden gesunden Gewebes gegeben ist, so ist dies für den Heilungsprozess günstig und oft sogar unerlässlich; daher auch die künstliche Herbeiführung dieses Resultats durch operative Eingriffe (Entleerungen von Abszessen und Empyem, Laparotomie bei akuter eitriger Peritonitis!). — Bisweilen sind die Krankheitserreger in den von ihnen erzeugten Herden bereits abgestorben, bevor es zum Durchbruch kommt, z. B. fast stets im vereiterten Pestbubo. —

II. Mittelbare Ausscheidung der Infektionserreger durch die normalen Se- und Exkrete. Dieser Ausscheidungsmodus setzt zwei Bedingungen notwendig voraus; erstens müssen die pathogenen Keime von der lokal erkrankten Stelle aus in den Kreislauf gelangen, zweitens müssen sie die Barriere des betreffenden sezernierenden Epithels (Niere, Leber u. s. w.) passieren. Die

erstere Bedingung ist häufiger erfüllt, als man auf den ersten Blick hin annehmen möchte; der Uebertritt von pathogenen Erregern ins Blut ist an sich keineswegs schon ein Zeichen der Septikämie und kommt sehr wohl auch bei leichteren, in Heilung ausgehenden Fällen vor; vgl. z. B. die Befunde von Pestbazillen im kreisenden Blut in etwa 10% der Fälle von Drüsenpest durch die österreichische Pestkommission. Septikämie ist vielmehr nur da vorhanden, wo die pathogenen Bakterien im Blute zu wachsen vermögen; das Hineingelangen vereinzelter Krankheitserreger ins Blut hingegen kann oft durch rein mechanische Momente bedingt sein, als Durchtritt durch die Stomata der Kapillargefäße, Transport im Innern von Leukocyten, Durchspülung durch die Lymphdrüsen; oft allerdings wird auch ein aktives Durchwachsen durch die Gefäßwände stattfinden.

Was nun das Schicksal der in den Blutkreislauf gelangten Bakterien anbelangt, so gehen sie teils durch die baktericide Wirkung des Blutes (solange dieselbe noch vorhanden ist) schon im kreisenden Blute selbst zu Grunde, teils werden sie (analog unorganischen Stäubchen) vorläufig in der Pulpa der Milz, sowie im Knochenmark abgelagert, um dort allmählich gleichfalls vernichtet zu werden; eine physiologische Ausscheidung durch die Nieren (an die man wegen der durch den Harn erfolgenden Eliminierung gelöster Stoffe zuerst denken könnte!) findet, selbst nach massenhafter Injektion von Bakterien in die Blutbahn, nicht statt (Wyssokowitsch[2]). Durchtritt von pathogenen Keimen durch die Niere fand dieser Forscher nur, wenn durch die Infektion pathologische Veränderungen (Blutungen bei Milzbrand, Eiterherde bei Staphylokokkeninfektion) des Nierengewebes gesetzt worden waren. Spätere Forschungen haben diese Befunde im wesentlichen bestätigt, insbesondere das Fehlen einer physiologischen Ausscheidung von Bakterien durch den Harn (Opitz[3]). Dagegen muss wohl angenommen werden, dass die zum Durchtritt der Keime erforderlichen Gewebsläsionen oft nur sehr geringfügig zu sein brauchen und wahrscheinlich durch die in den Nierenkapillaren zurückgehaltenen Keime selbst in kurzer Zeit bedingt werden können; nur so erklären sich die Befunde von Biedl & Kraus[4], von Klecki[5], Fütterer[6], Pawlowsky[7], wonach pathogene Bakterien (Staphylokokken, Bact. coli, Milzbrandbazillen) bei durchaus einwandfreier Versuchsanordnung in dem aus den Ureteren aufgefangenen (gänzlich eiweiß- und blutfreien) Harn schon 5—12 Minuten nach der Injektion in die Blutbahn nachgewiesen werden konnten. Auffallend ist die ungleichmäßige, schubweise Art der Ausscheidung, wobei sich oft zwischen beiden Nieren Differenzen ergeben; auch Kossowsky[8] hatte solche inkonstante Befunde (und überhaupt positive Resultate nur in 7% der Fälle!) nach Injektion von Pneumokokken in die Blutbahn, auch Sherrington[9] sah Ausscheidung von verschiedenartigen Bakterien nur in etwa einem Viertel der Fälle. Bei akuten und chronischen Nephritiden des Menschen fand Engel[10] in dem aus der Urethra (!) ausgeschiedenen Harn (daher Herkunft aus den unteren Harnwegen, besonders für die Eiterkokken, nicht auszuschließen!) meist Staphylokokken, seltener Streptokokken, Kolibazillen, Typhus- und Tuberkelbazillen; letzterer Einwurf trifft auch viele andere am Menschen beobachtete Fälle von Ausscheidung der Eitererreger mit dem Harn (Longard[11], Nannotti & Bacciochi[12], Sittmann[13]); das gleiche gilt für die durch Bact. coli, Proteus und Staphylokokken verursachten Fälle von Bakteriurie (Goldenberg[14], Predöhl[15], Krogius[16], Rov-

sing[17], Nicolaysen[17a], Loewenhardt[18] [Fall von Sarcinurie]), deren Entstehung meist durch Autoinfektion (direktes Durchdringen vom Darm aus, vgl. S. 154), oder auch durch Infektion von außen oder aus der Urethra, bedingt ist. Ueber positive Befunde von Ausscheidung der spezifischen Bakterien durch den Harn bei verschiedenartigen Infektionen des Menschen und der Tiere (Milzbrand, Tuberkulose, Rotz, Streptokokkeninfektionen) berichten Philippovicz[18b] und Pernice & Scagliosi[19]; auch bei tödlichen Pestfällen ist der Urin infektiös. Die größte Bedeutung für die Praxis kommt der zuerst von Petruschky[20] festgestellten, seitdem durch Richardson[21], Schiebold[22], Lartigau[23], Rostocki[24], Horton-Smith[25] bestätigten Thatsache zu, dass mit dem Urin Typhuskranker, in einer Anzahl von Fällen, Typhusbazillen in geradezu enormer Zahl (Milliarden pro Tag) ausgeschieden werden, und dass diese Ausscheidung oft lange Zeit (bis zu 2 Monaten) in die Rekonvaleszenz hinein fortdauert; die Ausscheidung erfolgt selten vor der dritten Krankheitswoche und nur in etwa 25% der Fälle. —

Nächst der Niere muss, entsprechend ihrer bekannten physiologischen entgiftenden Funktion, die Leber am meisten unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen. In der That sahen im Tierversuch nach Injektion in die Blutbahn Biedl & Kraus[46] schon nach 13 Minuten eine durch den ganzen Versuch hin dauernde Ausscheidung durch die Galle, desgleichen Fütterer[6] und Pawlowsky[7] nach 1 Stunde; auch Trambusti & Maffucci[26], Pernice & Scagliosi[19] hatten positive, Sherrington[9] inkonstante Befunde. Verschiedene Arten zeigen ein spezifisch verschiedenes Verhalten; so konstatierte Bernabei[27] für Pneumokokken und Rotzbazillen stets negative, für Büffelseucheerreger und Bac. Friedländer stets positive Befunde; desgleichen bei Rinderpest (vgl. Kolle[28]); der Milzbrandbacillus tritt, nach zahlreichen übereinstimmenden Berichten, nur schwierig (Trambusti & Maffucci[26], Bernabei[27]) oder überhaupt gar nicht durch (Koschin[29], Tkatchenko[30]). Bei Untersuchung menschlicher Galle fanden Fränkel & Krause[31] nur 20% der Proben keimhaltig; bei Cholera und Typhus waren die spezifischen Erreger häufig nachweisbar (bei Typhus nach Schebrow[32] nur in 5% der Fälle!), bei Tuberkulose in etwa der Hälfte der Fälle. Cholelithiasis und Peritonitis, sowie die Coccidiose des Kaninchens, begünstigen den Uebertritt in die Galle. —

Durch die Darmschleimhaut findet ebenso wenig wie durch die Niere eine physiologische Ausscheidung von ins Blut injizierten Bakterien statt (Wyssokowitsch[2]), wohl aber, wenn es sich um Bakterien handelt, die den besonderen Verhältnissen der Darmschleimhaut innig angepasst sind und auf dieselbe eine pathogene Wirkung auszuüben vermögen (Koliarten). Insbesondere ist letzteres der Fall beim Choleravibrio; es ist bei genauer Auswahl der Dosierung möglich, Meerschweinchen durch intravenöse Injektion von Choleravibrionen zu töten, ohne dass im Blut eine Vermehrung der Cholerabazillen hätte stattfinden können, während im Darm reichlicher Vibrionenbefund konstatiert wird (Issaeff & Kolle[33]). Auch Milzbrandbazillen, Pneumokokken und Büffelseuchebakterien treten aus dem Blut durch die Darmschleimhaut hindurch (Bernabei[27]). — Durch die Speicheldrüsen wird das Virus der Hundswut in reichlichster Menge ausgeschieden; ferner beobachtete Brunner[34] den Durchtritt von Prodigiosus; durchaus negative Resultate ergaben die Versuche von Calvello[35] und Biedl & Kraus[4c] (letztere an der Submaxillaris des Hundes mit Staphylokokken, Pyocyaneus und Prodigiosus)

Auch durch die Thränendrüse findet keine Ausscheidung pathogener Keime statt (BIEDL & KRAUS[4c], DE BONO & FRISCO[36]); das gleiche negative Resultat betreffs der im Blute kreisenden pathogenen Keime gilt auch für Conjunctiva, Nasen-, Rachen- und Trachealschleimhaut (BIEDL & KRAUS[4c]). — Ueber die Sterilität der Exspirationsluft vgl. unten.

Ausscheidung der spezifischen Erreger durch den Schweiß will SUDAKOFF[37] zuweilen bei Typhus und Erysipel beobachtet haben. Im übrigen lauten die Befunde bei allen Infektionskrankheiten negativ. Im Tierversuch konnte BRUNNER[34] Ausscheidung der in die Blutbahn injizierten Milzbrand- und Prodigiosusbakterien durch den Schweiß beobachten, wenn durch künstliche Mittel (Pilocarpin, Nervenreizung) außerordentlich starke Schweißsekretion hervorgerufen wurde; vgl. jedoch die negativen Befunde von KRIKLIWY[38]. — Die von mehreren Seiten berichteten Befunde von Eiterkokken im Schweiß (BRUNNER[34], v. EISELSBERG[39], TIZZONI[40], F. GÄRTNER[41]) sind deshalb nicht einwandsfrei, weil die Eiterkokken sehr wahrscheinlich von der Haut stammten (auf der sie ja fast regelmäßig gefunden werden!) und von der Hautoberfläche leicht ins Innere der Schweißdrüsen eingewandert sein konnten.

In derselben Weise zu beurteilen sind die von zahlreichen Autoren (COHN & NEUMANN[42], HONIGMANN[43], RINGEL[44], PALLESKE[45], CHARRIN[46], ROEPER[47], KÖSTLIN[48], TRISCEI[49]) erhobenen Befunde von Eiterkokken (meist Staphylococc. pyog. albus) in der Frauenmilch, selbst völlig gesunder, nicht-fiebernder Wöchnerinnen; diese Kokken stammen von der Umgebung der Mammilla (Warzenhof) und sind durch die Milchgänge ins Innere der Drüse eingewandert. — Daneben findet aber auch bei gewissen Arten unzweifelhaft ein Uebertritt von im Blut befindlichen pathogenen Keimen in die Milch statt; insbesondere ist dies für den Tuberkelbacillus durch sehr zahlreiche Versuche an Rindern (vergl. später), selbst bei ganz geringfügiger, nur durch Tuberkulinprobe nachweisbarer tuberkulöser Affektion nachgewiesen; auch in Frauenmilch (Fall fortgeschrittener Phthise!) sind einmal T-B mit Sicherheit beobachtet (ROGER & GARNIER[50]). Ob eine pathogene Art durch die Milchdrüse hindurchzutreten vermag, stellt eine ganz spezifische Eigenart der betreffenden Art dar; bei säugenden Meerschweinchen konnten BASCH & WELEMINSKI[51] feststellen, dass nur solche Bakterien das sezernierende Epithel zu durchbrechen vermögen, die hämorrhagische Herde setzen, als der Bac. pyocyaneus und der Bac. morbificans bovis BASENAU[52], während z. B. bei Milzbrandinfektion die Milch stets steril blieb; bei Mischinfektionen mit einer hämorrhagische Infektion verursachenden Art werden aber auch die Milzbrandbazillen ausgeschieden; an den hämorrhagischen Herden ist dann das Epithel offenbar durchgängig. Positive Befunde betreffs Ausscheidung durch die Milch erhielten ferner, betreffs Bakterien von Fleischvergiftungen, BASENAU[52], sowie GAFFKY & PAAK[53], — betreffs Pneumokokken FOÀ & BORDONI-UFFREDUZZI[54] und BOZZOLO[55].

Die alte Vorstellung, dass durch örtliche Eiterungsprozesse der Haut die im Blute kreisenden Krankheitsstoffe eliminiert werden (Haarseil!), ist irrig (CZARNECKI[56]); nicht-pathogene Keime treten überhaupt nicht durch, pathogene erst in der Agone und auch dann nur spärlich.

Litteratur.

[1] Bitter, Report of the Egyptian Commission sent at Bombay to study plague, Cairo 1897. — [2] Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg., 1, 1. (1886). — [3] Opitz, ebd., 29, 505, 1898. — [4] Biedl & Kraus, a) Arch. f. exper. Path. 37, 1.; b) Centr. f. inn. Med. 1896, Nr. 29; c) Ztschr. f. Hyg., 26, 253, 1897. — [5] v. Klecki, Arch. f. exper. Path., 1897, S. 137. — [6] Fütterer, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 3. — [7] Pawlowsky, Ztschr. f. Hyg., 33, Heft 2, 1900. — [8] Kossowsky, Inaug.-Diss., Petersburg 1897. — [9] Sherrington, Journ. of pathol. and bacteriol., 1893. — [10] Engel, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 56, 141. — [11] Longard, ref. Baumgartens Jahresber., 1886. — [12] Nannotti & Bacciocchi, Riform. med. 1892, 186. — [13] Sittmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med., 53. — [14] Goldenberg, New York Medic. Record, 50, 228, 1896. — [15] Predöhl, Münch. med. Woch., 1899, 1495. — [16] Krogius, ref. Baumgartens Jahrb., 1899, 812. — [17] Rovsing, ref. ebd. — [17a] Nicolaysen, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 13. — [18] Loewenhardt, IV. Dermatologen-Congr, 1894. — [18a] Philippovicz, ref. Dtsch. med. Woch., 1885. — [19] Pernice & Scagliosi, Riform. med. 1892, 97. — [20] Petruschky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 23, 577, 1898. — [21] Richardson, Journ. of exper. Med., 1898, III, 379. — [22] Schiebold, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 64, 505. — [23] Lartigau, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 306. — [24] Rostocki, Münch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 7. — [25] Horton-Smith, Lancet 1899, 20th May. — [26] Trambusti & Maffucci, ref. Baumgartens Jahresber., 1886. — [27] Bernabei, Atti dell' Acad. med. Roma, 1890. — [28] Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. XXX, p. 34, 1899. — [29] Koschin, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 757. — [30] Tkatschenko, Inaug.-Diss., Petersburg 1899. — [31] Fränkel & Krause, Zeitschrift f. Hyg. 32, 97, 1899. — [32] Scheprow, Inaug.-Diss., Petersburg 1899. — [33] Issaeff & Kolle, Ztschr. f. Hyg., 18, 1, 1895. — [34] Brunner, Berl. klin. Woch. 1891, 21. — [35] Calvello, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 849. — [36] de Bono & Frisco, Annal. Igien. Roma 1899, no 4. — [37] Sudakoff, ref. Centralbl. f. Bakt. I. Abt., 25, 575, 1899. — [38] Krikliwy, ref. Baumgartens Jahresber., 1896, 727. — [39] v. Eiselsberg, Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 23. — [40] Tizzoni, Riform. med., 1891, 100. — [41] F. Gärtner, Centralbl. f. Gynäkol., 1891, 40. — [42] Cohn & Neumann, Virchows Archiv, 126. — [43] Honigmann, Zeitschr. f. Hyg. 14. — [44] Ringel, Münch. med. Wochenschr., 1893, 27. — [45] Palleske, Virchows Archiv, 130. — [46] Charrin, Compt. rend. soc. biolog., 1895, 68. — [47] Roeper, Inaug.-Diss., 1896, Marburg. — [48] Köstlin, Arch. f. Gynäkol., 53, 201. — [49] Triscei, Lo Sperimental., 52, fasc. 2. — [50] Roger & Garnier, Compt. rend. soc. biol. 1900, 175. — [51] Basch & Weleminski, Berl. klin. Wochenschr., 1897, 977. — [52] Basenau, Arch. f. Hyg. 23, 1. — [53] Gaffky & Paak, Arb. Kais. Ges. Amt, 4. — [54] Foà & Bordoni-Uffreduzzi, Zeitschr. f. Hyg., 4. — [55] Bozzolo, ref. Baumgartens Jahresber., 1891. — [56] Czarnecki, ref. Centralbl. f. Bact., 25, 620, 1899.

III. Abschnitt.

Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien außerhalb des inficierten Körpers, in der Natur, und Verbreitungswege der Infektion.

Q. Herkunft der pathogenen Bakterien in der Aufsenwelt. (Infektionsquellen.)

Die krankheitserregenden Bakterien, welche sich in der Außenwelt finden, können sehr verschiedenen Ursprungs sein:

1. Die betr. Mikroben führen regelmäßig ein saprophytisches Leben in der unbelebten Natur, und ihre pathogene Wirkung auf Menschen oder Tiere ist nur als gelegentlicher Exkurs zu betrachten; so z. B. die Bazillen des Tetanus und des malignen Oedems, die sich in fast jeder Probe ge-

düngter Erde finden und nur relativ selten auf den Menschen übertragen werden; so auch alle jene Bakterien, die erst in großen Mengen, und dann nur rein toxische Wirkung äußern, z. B. die peptonisierenden Bakterien der Kuhmilch.

2. Echte Infektionserreger führen, unter gewissen besonders begünstigenden äußeren Umständen, ein fakultativ-saprophytisches Dasein in gewissen Medien der Außenwelt, in denen sie sich dann in größter Menge finden und endemisches Herrschen der Seuche bedingen. So wuchert z. B. der Choleravibrio in den endemischen Herden der Gangesniederungen offenbar in üppiger Weise im Flußwasser, wo durch eine außerordentlich starke Verunreinigung mit suspendierten Bestandteilen (Pflanzenreste und dergl.), sowie durch die hohe Außentemperatur treffliche Bedingungen für sein Gedeihen geschaffen sind. In ähnlicher Weise ist das endemische Vorkommen von Milzbrand auf gewissen Weiden zu erklären.

3. Obligate parasitische Bakterien, die zwar ihren Lebensbedingungen (Temperatur, Ernährung) nach nie in den verschiedenen Medien der unbelebten Natur zu wuchern vermögen, können aber im Zustand latenten Lebens längere Zeit intakt konserviert werden. Solche Infektionserreger (Diphtherie, akute Exantheme) gelangen in die Außenwelt mit den infektiösen Ausscheidungen erkrankter Personen; insbesondere werden, sowohl was die Dauer als auch das Unbemerktbleiben der Verstreuung infektiösen Materials anlangt, die sog. »latenten Fälle« der betr. Infektionskrankheiten eine bedeutsame Rolle spielen. Vgl. über beide letzteren Punkte oben.

4. Herkunft aus dem Tierkörper: wiederum in prinzipiell sehr verschiedener Weise denkbar:

a) Die betr. Tiere sind selbst erkrankt, und die Infektion kann sowohl den Menschen als gewisse Tiergattungen befallen. Hier ist die gelegentliche Uebertragung der Zoonosen Rotz und Milzbrand auf den Menschen, die Uebertragung bösartiger Pneumonien (Psittacosis) seitens erkrankter Papageien (Leichtenstern[1]), sowie die neuerdings so aktuelle Pestverschleppung durch die pesterkrankten Ratten zu nennen. Betr. aller Details vgl. speziellen Teil, da die Verhältnisse in jedem einzelnen Falle besonders und verschieden sich gestalten.

b) Die Tiere sind nicht selbst erkrankt, sondern dienen nur als Zwischenträger; insbesondere kommen hierfür Insekten in Betracht (wozu vgl. die zusammenfassende Uebersicht von Nuttall[1a], sowie Angaben bei Tictin[2], Simond[3], Ogata[4], Galli-Valerio[5], Mühling[6]), sei es, dass bei denselben das infektiöse Material äußerlich an ihrem Körper haftet und durch zufällige Berührungen auf andere Substrate übertragen wird (z. B. Infektion von Nahrungsmitteln durch Fliegen, die vorher auf Choleradejekten gesessen haben) — sei es, dass stechende Insekten die Krankheitserreger aus dem Blute eines infizierten Menschen oder Tieres in sich aufgesogen haben und in ihrem Körperinnern eine Zeitlang lebend erhalten, wobei dann dasselbe stechende Insekt, wenn es an einem anderen Individuum Blut saugt und während dessen auf der Haut sitzend zerquetscht wird, in die Wunde accidentell Infektionserreger hinein gelangen lassen kann (Recurrens-Verbreitung durch Flöhe und Wanzen).

c) Die die Uebertragung vermittelnden Tiere dienen dem Infektionserreger als Zwischenwirt; d. h. unter natürlichen Verhältnissen verlässt der Infektionserreger den ursprünglich befallenen Organismus nicht in infektionstüchtigem Zustande; der Krankheitskeim muss, bevor er wieder auf den Menschen übergehen kann, erst ein ektogenes Stadium durchmachen. Bei

Bakterien kommt ein solcher Fortpflanzungsmodus, nach den heutigen Kenntnissen, nicht vor; die Ansicht, dass Typhus und Cholerakeime ein solches ektogenes Stadium im Boden durchmachen müssen, ist definitiv widerlegt (vgl. Kap. »Boden«). Beispiele hierfür finden sich bei Protozoen-Infektionen, so beim Malaria-Plasmodium, wo gewisse Mückenarten (Anopheles) den Zwischenwirt darstellen, ferner bei dem Texasfieber, wo Zecken eine ähnliche Rolle spielen u. s. w.

5. Auch eine Uebertragung von Pflanzen aus kann vorkommen; abgesehen von Fällen accidenteller Verunreinigung (z. B. von Futter durch Milzbrand) ist das einzig sicher nachgewiesene Beispiel die Infektion mit Actinomyces von Getreideähren aus. Endlich wird auch berichtet, dass ein und dasselbe Bakterium gleichzeitig eine Pflanzen- und eine Tierkrankheit hervorrufen könne, letztere durch Fütterung mit den erkrankten Pflanzen entstanden. (»Corn stalke disease« Billings[7].)

Litteratur.

[1] Leichtenstern, Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., XVIII, Nr. 7 u. 8. — [1a] Nuttall, Hyg. Rundschau, 1899, 209, 275, 393, 503, 606; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 22, 87, 1897; ebd., 23, 625, 1898. — [2] Tictin, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 179, 1897. — [4] Ogata, ebd., 21, 769. — [3] Simond, Ann. Pasteur, 1898, Nr. 10. — [5] Galli-Valerio, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 1, 1900. — [6] Mühling, ebd., Bd. 25, 703, 1899. — [7] Billings, ref. Baumgartens Jahresber., 1889, 184; 1893, 140.

B. Die Luft in ihrer Bedeutung als Infektionsträger.

Die Bedingungen des Zustandekommens der Luftinfektion und ihre Bedeutung für die Verbreitung von Infektionskrankheiten sind erst in den letzten Jahren durch die grundlegenden Arbeiten Flügges[1] und seiner Schüler (Stern[2], Hamburger[3], M. Neisser[4], Laschtschenko[5], Heymann[6], Sticher[7], Beninde[8], Bartenstein[9]) völlig klargestellt worden. Während man früher immer nur an eine Uebertragungsmöglichkeit durch trockene Stäubchen dachte, zeigte Flügge, dass ein zweiter, nicht minder wichtiger Infektionsmodus durch feinste Tröpfchen (oder Bläschen) stattfindet, der dem ersteren an praktischer Bedeutung mindestens ebenbürtig ist, der aber bisher fast gänzlich unbekannt geblieben war. Gelegentliche Beobachtungen und Hinweise auf die Verspritzung durch feinste Tröpfchen finden sich schon bei Buchner[10], Walther[11] und Johne[11], ohne dass jedoch die prinzipielle Bedeutung dieser Thatsache für die Verbreitung der Infektionskrankheiten gewürdigt worden wäre.

I. **Stäubcheninfektion.** Die erste Bedingung zum Zustandekommen der Uebertragung einer ansteckenden Krankheit durch Stäubchen ist, dass der betreffende Erreger eine so vollständige Austrocknung erträgt, um an feinstem trockenen Staub anhaftend, durch Luftströmungen transportiert werden zu können. Die bloße Feststellung der Thatsache, dass ein pathogenes Bakterium die Austrocknung an irgend welchem Substrat, und sei es selbst an lufttrockenem Staub, verträgt und dabei längere Zeit lebensfähig bleibt, — genügt für sich allein noch keineswegs, um die Möglichkeit einer Uebertragung dieses Keimes in Form trockener Stäubchen durch die Luft zu beweisen; es muss hierzu unbedingt das weitere Kriterium hinzukommen, dass der so hergestellte

infizierte Staub auch wirklich verstäubbar ist, d. h. durch Luftströme, wie sie für die praktischen Verhältnisse in Betracht kommen, eine Strecke weit, seiner Schwere entgegen, transportiert werden kann (M. Neisser[4]). Wird dieses letztere Kriterium der Verstäubbarkeit außer Acht gelassen, so verliert man dadurch zugleich jede präzise Fassung des Begriffes »Austrocknung«. Man muss sich eben vergegenwärtigen, dass die Austrocknung ihrem Grade nach sehr verschieden sein kann; scheinbar trockener Staub kann immer noch sehr wechselnde Mengen hygroskopisch gebundener Feuchtigkeit enthalten; ja es kann, in etwas gröberen Staubpartikeln, und besonders bei rascher scharfer Trocknung im Exsiccator, die Oberfläche des Stäubchens völlig lufttrocken werden und so eine feste undurchdringliche Kruste bilden, welche jede weitere Verdunstung aus dem inneren feuchten Kern desselben verhindert; in einem solchen »scheinbar trockenen« (Germano[12]) Staub können selbst empfindlichere Keime lebensfähig bleiben; aber solche Staubpartikeln sind dann eben zu schwer, um durch die Luft fortgetragen werden zu können, und kommen wohl für die Kontakt-, nicht aber für die Luftinfektion in Betracht.

Man kann sich eine Vorstellung von der in Fragen der Austrocknungsversuche früher herrschenden Unsicherheit machen, wenn man die enormen Divergenzen der Versuchsresultate verschiedener Autoren über den gleichen pathogenen Mikroben betrachtet; um nur ein Beispiel anzuführen, existieren für die Lebensfähigkeit des Choleravibrio, bei Austrocknung unter verschiedenen Bedingungen, Angaben, die von wenigen Stunden bis zu 6 Monaten variieren; vollständige Litteraturübersicht bis 1898 und tabellarische Zusammenstellung der am Choleravibrio, Typhusbacillus, Diphtheriebacillus und Pestbacillus gewonnenen Resultate vgl. bei Ficker[13]. Dieser Autor ermittelte systematisch die Bedingungen der Resistenz gegen Austrocknung: Von größter Bedeutung erwies sich die Dicke der auszutrocknenden Schicht; je dünner dieselbe, desto rascher erfolgt das Absterben. Beschleunigte Trocknung im Exsiccator bewirkte nur in dünner Schicht ein schnelleres Absterben; im Innern dickerer Schichten hingegen fand eine längere Konservierung statt, als bei Trocknen an freier Luft. Das Absterben der Keime erfolgt bei Brüttemperatur schneller als bei niedrigeren Graden, in bewegter Luft schneller als in ruhender; alte und abgeschwächte Kulturen sind weniger widerstandsfähig als junge und hochvirulente. Benetzung der in Austrocknung begriffenen Keime wirkt ganz besonders deletär.

Kehren wir nun, nach Kenntnis der Bedingungen der Resistenz gegen Austrocknen, (die für das Verständnis der in der Natur sich abspielenden Vorgänge von Interesse sind), wieder zu der Hauptfrage zurück, welche pathogenen Keime einen solchen Grad der Austrocknung vertragen, dass sie durch die Luft verstäubbar sind! Für einige pathogene Keime, z. B. den Gonococcus und den Influenzabacillus, ist schon durch die älteren Versuche erwiesen, dass sie, selbst unter günstigsten Bedingungen und bei nur sehr unvollständiger Antrocknung, keinerlei Widerstand zu leisten vermögen; diese beiden Mikroben kommen daher weder für die Luftinfektion, noch auch für Kontaktinfektion im trockenen Zustand in Betracht. Auch vom Choleravibrio ist seit den ersten Versuchen bekannt, dass er eine einigermaßen vollständige Austrocknung nicht verträgt; doch behauptete Uffelmann[14], dass einzelne Exemplare den Trocknungsprozess 1—3 Tage überdauern, und wies Hesse[15] nach, dass die beim Reiben (seit einem Tage) getrock-

neter cholerainfizierter Wäsche herabfallenden Partikelchen noch lebende entwicklungsfähige Cholerabazillen enthalten können. Beide Versuche beweisen aber nur die Möglichkeit einer Kontaktinfektion mit scheinbar trockenem cholerainfizierten Material (vgl. auch weiter unten über die lange Lebensdauer auf Kleidungsstoffen); im Sinne der Luftinfektion sind sie deshalb nicht verwendbar, weil keine Aufwärtsbewegung und keine Verstäubbarkeit nachgewiesen ist. Auf letzteren Punkt speziell gerichtete Versuche von WILLIAMS[16] (bestätigt von M. NEISSER[4]) ergaben ein völlig negatives Ergebnis: bei Antrocknung von Staub erwiesen sich die Cholerabazillen (mit Ausnahme eines verschwindend kleinen Bruchteils, der an den gröberen, nicht verstäubbaren Staubteilen haftete) stets als abgetötet; gar eine Aufwärtsbewegung durch die Luft fand niemals statt. Das gleiche gilt für den Pestbacillus (M. NEISSER[4]). Auch Cholera und Pest scheiden also aus der Reihe der durch trockene Luftstäubchen übertragbaren Krankheiten aus. — Was nun die übrigen, sogleich zu besprechenden, pathogenen Arten angeht, die in Gestalt lufttrockenen Staubes ihre Lebensfähigkeit bewahren können, so muss man sich vor allem darüber einig werden, welche Luftstromstärken für die Verstäubbarkeit solchen Materials praktisch in Berücksichtigung zu ziehen sind. Offenbar können für das regelmäßige Vorkommen dieses Infektionsmodus nur diejenigen Luftströme in Betracht kommen, wie sie im Innern der Wohnungen*) stets vorhanden sind (M. NEISSER); solche Luftströme, denen der Zimmerstaub Schweben und Transport verdankt, haben nach FLÜGGE[11] im geschlossenen Zimmer meist nur 1—4 mm Geschwindigkeit pro Sekunde. Nur solche infizierte trockene Stäubchen, die schon durch so geringe Luftstromgeschwindigkeiten über eine erhebliche Strecke aufwärts getragen werden können, sind offenbar befähigt, dauernd in der Zimmerluft zu schweben und demnach eine dauernde Gefahr der Luftinfektion zu bedingen; M. NEISSER sieht als Grenzwert denjenigen Grad der Verstäubbarkeit an, bei welchem die infizierten Stäubchen durch einen Luftstrom von 1 cm Geschwindigkeit um 80 cm gehoben werden. Dieser Forderung entsprechen nach M. NEISSERS[4] Versuchen folgende pathogene Arten mit folgenden Grenzwerten: Pyocyaneus (4,1 mm), Milzbrandsporen (1,8 mm), Staphylococcus pyogenes aureus (3 mm), Meningococcus (3 mm), Tuberkelbacillus (3 mm).

Daneben sind nun noch einige Arten zu nennen, die erst bei Anwendung stärkerer Luftströme, als dem M. NEISSER[4]schen Grenzwert entspricht, verstäubbar sind; hierher gehört zunächst der Typhusbacillus, der mit Luftströmen von 1,7 cm eine Strecke von 80 cm aufwärts getrieben wird, — während zu einem Auftrieb des gleichen Bacillus um nur 15 cm die Geschwindigkeit von 1,6 mm per Sekunde genügt; ferner der Diphtheriebacillus, für den M. NEISSER eine Verstäubung (um 80 cm aufwärts) erst durch Luftströme von 19,7 cm Geschwindigkeit feststellen konnte. Es erscheint gewagt, mit M. NEISSER aus diesen Versuchen den Schluss zu ziehen, die genannten beiden Bakterien als »nicht verstäubbar« zu bezeichnen; auch bemerkt M. NEISSER selbst, dass der Typhusbacillus hart an der Grenze der Verstäubbarkeit stehe. Dieser Grenzwert selbst, so getreu er auch die in der Wohnungsluft durchschnittlich herrschenden Verhältnisse wiedergiebt, ist aber nun doch unleugbar,

*) Ueber die Gründe, weshalb die so viel stärkeren Luftströme, wie sie im Freien vorkommen, für diese Fragen nicht in Betracht kommen können, vgl. später.

und wie es ja auch in der Natur der Sache unvermeidlich liegt, mehr oder minder willkürlich; insbesondere gilt dies von dem Maß der Aufwärtsbewegung, welches auf 80 cm normiert war, während doch über kürzere Strecken ein Auftrieb schon durch viel schwächere Ströme stattfindet. Stärkere Luftströme, von 20 cm und darüber, kommen aber in der Wohnungsluft oft genug vor, nicht nur beim Oeffnen von Thüren oder Fenstern, sondern auch in der Nähe hantierender oder gehender Personen; gar in ärmlichen Hütten mit schlecht schließenden Fenstern und Thüren, ferner vor allem in Treppenhäusern, in denen oft, durch die Heizwirkung bei kaltem Wetter, ein ziemlich erheblicher Auftrieb stattfindet und wo die Infektionsgelegenheit nur allzu häufig gegeben ist (Teppichklopfen u. s. w.). Man wird einwenden, dass in diesen Fällen die Luftinfektion von der Kontaktinfektion nicht mehr zu trennen ist und dass der letztere Ansteckungsmodus unter diesen Bedingungen ungleich wahrscheinlicher ist als die Uebertragung durch Luft. Dieser Einwand ist auch völlig zutreffend für alle Personen, die längere Zeit in solchen Räumen weilen; aber für Personen, die nur vorübergehend in solche gefährdete Räume gelangen und dabei vielleicht in Kenntnis der Gefahr jeden Kontakt peinlich vermeiden, ist die Möglichkeit der Luftinfektion doch nicht von der Hand zu weisen.

Wir glauben allen diesen Verhältnissen gerecht zu werden, indem wir folgende Einteilung aufstellen:

a) Krankheitserreger, die an lufttrockenem Staub nicht lebensfähig sind und daher nie durch trockene Luftstäubchen verbreitet werden können (Cholera, Pest, Influenza, Gonorrhoë);

b) Krankheitserreger, verstäubbar über weite Strecken durch so schwache Luftströme, wie sie regelmäßig in Wohnungen vorkommen, und die daher, einmal in der Luft schwebend, sich lange darin erhalten und leicht zu einer Infektion durch trockene Stäubchen führen können (Pyocyaneus, Eiterkokken, Meningococcus, Milzbrandsporen, Tuberkelbacillus). Auch der Tetanusbacillus dürfte nach den Verstäubungsversuchen von SCHWARZ [17] hierher gehören;

c) Krankheitserreger, die zwar gegen Austrocknung sehr resistent sind, aber nur durch stärkere Luftströme, wie sie nur ausnahmsweise in Wohnungen vorkommen, verstäubbar sind, — bei denen also eine Uebertragung durch trockenen Luftstaub zwar möglich ist, aber nur selten erfolgen wird (Typhus und noch seltener Diphtherie).

Schließlich dürfen einige Divergenzen in den Angaben der Autoren nicht verschwiegen werden; so erhielten betr. der Lebensfähigkeit des Typhusbacillus im lufttrockenen Staub GERMANO [12] ein negatives, NEISSER [4] ein positives Resultat; umgekehrt verhalten sich die Angaben dieser beiden Autoren betr. des Pneumococcus. Selbstverständlich sind negative Resultate gegenüber unzweifelhaften positiven nicht beweisend; die Differenzen erklären sich vielleicht aus individuellen Verschiedenheiten der Kulturstämme (vgl. oben, FICKER [13]).

Nachdem nun festgestellt ist, welche pathogenen Bakterien überhaupt einer Verbreitung durch trockene Luftstäubchen fähig sind, erhebt sich die weitere Frage, unter welchen Bedingungen die betr. Keime in die Luft in Form geeigneter Stäubchen gelangen und wie sie sich in der Luft verhalten. Die Krankheitserreger gelangen in die Außenwelt in und mit den krankhaften Se- und Exkreten und trocknen dann mit diesen am Boden, an Kleidungsstücken und Gebrauchsgegenständen an. So lange die Eintrocknung nicht vollständig ist, können

Keime in Form trockener Stäubchen selbst durch stärkste Luftströme (bis zu 60 m per Sekunde!), wie sie in der Natur gar nicht vorkommen, überhaupt nicht abgelöst werden (Nägeli[18a], Buchner[18b], Wernich[19], Hamburger[3], Flügge[1a]). Uebereinstimmend hiermit fand Honsell[20], dass Cholerabazillen aus Abortschachten nie durch Luftströme transportiert werden können. Auch nach völliger Eintrocknung lösen Ströme von 5 m Geschwindigkeit von der intakten Oberfläche noch keine Keime ab; Ablösung tritt erst ein, wenn die eingetrocknete Fläche gleichzeitig durch mechanische Einwirkung aufgelockert wird; bei manchen Kleidungsstoffen gelingt das durch Reiben und Bürsten, bei anderen (Leinwand) überhaupt nicht; von intakten Kleidungsstoffen lösen selbst Luftströme von 60 m Geschwindigkeit keine Keime ab. In den Wohnungen kommt es besonders beim trockenen Kehren zu starker mechanischer Ablösung und Aufwirbelung vorher angetrockneter und oft genug infizierter Stäubchen und Fäserchen. Lose aufgelagerter feinster Staub wird hingegen schon durch Luftströme von etwa 1 m Geschwindigkeit aufgewirbelt; auch an solchem feinsten Staub können vielleicht Krankheitserreger haften, wenn sie vorher in Form feinster Tröpfchen (vgl. weiter unten) in der Luft vorhanden waren und beim Niederfallen an feinsten Stäubchen antrockneten; doch wird das im ganzen selten vorkommen, da die niederfallenden Tröpfchen meist fest ankleben und dann nur durch energische mechanische Einwirkungen (Bürsten u. s. w.) abgelöst werden können. Aber auch bei solchem feinsten Material findet, selbst durch stärkste Luftströmungen (13 m per Sekunde) keine auch nur annähernd vollständige Ablösung der Keime statt, namentlich nicht von rauhen Flächen (Stern[2]), — ein Beweis, wie wertlos es ist, wenn infizierte Kleider behufs Desinfektion an die »frische Luft« gehängt werden, oder wenn der Arzt nach einem Besuch bei einem ansteckenden Kranken sich dadurch keimfrei machen will, dass er eine halbe Stunde »durch die Luft geht!« (Flügge).

Einmal aufgewirbelt, kann dann der keimhaltige Staub durch Luftströme von ganz überraschend geringer Geschwindigkeit (bis hinab zu 0,2 mm) fortbewegt werden (Flügge[1a]) und verbreitet sich in völlig geschlossenem Zimmer, ohne jede künstliche Luftbewegung, bis in die entlegensten Teile desselben. Stäubchen von solcher Leichtigkeit sind nicht etwa ausnehmend selten, sondern konnten von Flügge[1a] in jedem beliebigen Zimmerstaub in großer Menge nachgewiesen werden. Die Dauer des Schwebens solchen feinsten Staubes beträgt über 4 Stunden; erst nach 8 Stunden setzen sie sich in völlig ruhiger Luft sämtlich zu Boden. Für gröberen Luftstaub, wie er das Gros des gewöhnlich in Wohnungen schwebenden Luftstaubs ausmacht, hatte Stern[2] früher im völlig ruhigen, geschlossenen Zimmer eine maximale Schwebedauer von nur $1\frac{1}{2}$—3 Std. ermittelt; von aufgewirbeltem Bodenstaub fielen schon in den ersten 5 Minuten wieder gegen 90 % zu Boden. Die Ventilation ist den gröberen Staubteilchen gegenüber völlig ohnmächtig, selbst bei stündlich 3maliger Erneuerung der Zimmerluft, was das in praxi erreichbare Maximum darstellt (bei intensiverer Ventilation macht sich bereits die Zugempfindung in lästiger Weise geltend); aber erst bei stündlich 7maliger Erneuerung der Luft tritt eine deutliche Wirkung ein. Größer, aber auch keineswegs vollständig, ist die Wirkung der Ventilation gegenüber den oben genannten feinsten Stäubchen. Jedenfalls ist der reinigende, desinfektorische Effekt der Ventilation, auf den in gewissen Kreisen so viel Wert gelegt wird, in praxi nur gering an-

zuschlagen und bleibt stets unsicher, — besonders wenn man bedenkt, dass man in Krankenzimmern z. B. es nicht mit einer einmaligen, sondern meist mit einer langdauernden kontinuierlichen Produktion staubförmigen infektiösen Materials zu thun hat.

Inwieweit bei den einzelnen Infektionskrankheiten, insbesondere bei der Tuberkulose, die Luftinfektion durch trockene Stäubchen faktisch vorkommt, und welche Rolle dieser Uebertragungsmodus gegenüber anderen Verbreitungsarten (speziell der Tröpfcheninfektion) bildet, ist unter Paragraph III zu betrachten.

II. **Tröpfcheninfektion.** Von Flüssigkeitsoberflächen werden Keime weder durch Verdunstung noch durch darüber streichende schwächere Luftströme (bis zu 4 m Geschwindigkeit) abgelöst (Flügge[1a]), ein Ergebnis, welches die früheren Angaben von Nägeli[18a], Buchner[18b] und Wernich[19] bestätigt, dagegen die Soykas[21] widerlegt. Nur wenn Wellenbildung und Verspritzung der Flüssigkeit eintritt, oder wenn Luftbläschen durch die Flüssigkeit hindurchtreten, oder wenn durch Gärung Schaumbildung auf der Oberfläche stattfindet und die Blasen unter Verstreuung feinster Tröpfchen platzen, — nur dann tritt Ablösung der Keime ein. Sowohl bei ebenen Flüssigkeitsoberflächen, als auch bei unebenen durchtränkten Flächen (Sand- und Kiesboden, Kleiderstoffe, auf deren Oberfläche kleine Flüssigkeitsansammlungen vorhanden sind) beginnt die Ablösung bei Luftströmen von über 4 m Geschwindigkeit pro Sekunde (bei einem Einfallswinkel von 45°). In der freien Natur wird diese Keimablösung also sehr häufig vorkommen; aber auch in Wohnräumen kommt es bei jeder gröberen Hantierung mit Flüssigkeiten (Umgießen, Auftreffen eines Wasserstrahls, Scheuern der Zimmer, Hantieren mit nasser Wäsche) zu massenhafter Bildung feinster keimhaltiger Tröpfchen. Ganz besonders wichtig ist es aber, dass schon beim gewöhnlichen lauten Sprechen (und um so mehr beim Husten und Niesen) aus der keimhaltigen menschlichen Mundflüssigkeit gleichfalls zahlreiche keimhaltige Tröpfchen in die Luft übergehen (Flügge[1b], Laschtschenko[5]); besonders leicht lässt sich das nachweisen, wenn die Versuchsperson Prodigiosus-Aufschwemmung in den Mund nimmt, wo dann die versprühten Keime auf Agarplatten allenthalben im Versuchszimmer, bis aufwärts unter die Zimmerdecke und bis auf eine horizontale Entfernung von 9 m vor der hustenden Person nachgewiesen werden konnten. Die Versuche wurden von v. Esmarch[22], Hübner[23], v. Weissmayr[24] mit gleichem Resultate wiederholt; besonders bemerkenswert ist, dass v. Weissmayr[24] und Koeniger[25] auch seitlich und selbst 2 m hinter der Versuchsperson zahlreiche versprühte Keime nachweisen konnten. Die näheren Bedingungen der Tröpfchenbildung beim Sprechen u. s. w. wurden von Koeniger studiert, teils nach der soeben beschriebenen bakteriologischen Methode, teils auf chemischem Wege, durch »Besprechen« von Glasplatten mit einem Ueberzug von Phenolphthaleïn, nach Gurgelung mit schwacher Sodalösung. Es zeigte sich, in Bestätigung früherer Angaben von Gunning[26], Celli & Guarneri[27], Charrin & Karth[28], Lipari & Crisafulli[28a], Cadéac & Malet[29], Straus[30], Grancher & de Gennes[31], F. Müller[32]*), dass die Exspirationsluft

*) Die einzige positive Angabe von Sicard[33], wonach Typhusbazillen regelmäßig in der Exspirationsluft von Typhuskranken vorkommen, beruht wohl auf fehlerhaften Versuchen; vgl. Kritik in Baumgartens Jahresber., 1892, 235.

stets steril ist: auch bei der Bildung von Vokalen werden keine Tröpfchen versprüht, dagegen besonders stark bei der Bildung solcher Konsonanten, die durch Sprengung eines Verschlusses der Atmungsluft entstehen (k, t, p, f). Die Art und Schärfe der Aussprache hat daher viel mehr Bedeutung, als das lautere oder leisere Sprechen; selbst Flüstersprache kann zahlreiche Tröpfchen liefern. Individuelle Differenzen und solche zwischen verschiedenen Sprachen und Dialekten sind hiernach begreiflich. — Die ubiquitäre Verbreitung der so gebildeten Tröpfchen in allen Teilen des Zimmers erklärt sich leicht, wenn man bedenkt, dass schon Luftströme von nur 0,1 mm Geschwindigkeit zu ihrem Transport ausreichen (Flügge[1a]) und dass sie sich 5—6 Std. in der Luft schwebend zu erhalten vermögen; analoge Resultate haben Kirstein[34] und Hutchinson[35] erhalten. Letzterer Autor konstatierte insbesondere die enorme Flugfähigkeit der Tröpfchen (bis 600 m nachgewiesen!), sowie ihr Eindringen an die entlegensten Orte und durch die feinsten Spalten (z. B. einer gewöhnlichen geschlossenen Thür). Dagegen fand, im Gegensatz zu diesen durch Spray künstlich hergestellten Tröpfchen, Koeniger[25] für die beim Sprechen u. s. w. verspritzten Tröpfchen nur eine Schwebedauer von höchstens 1 Stunde; bei Verstäubung mucinhaltiger Flüssigkeiten (Speichel) werden offenbar nur schwierig oder gar nicht so leichte Partikelchen gebildet, wie bei Versprühung wässeriger Bakterienaufschwemmungen; auch einige Versuche Laschtschenkos[5] (l. c. p. 132 f.) sprechen in diesem Sinne: Künstliche Verspritzung unverdünnten pneumonischen Sputums gelang bisweilen überhaupt nicht; andere Male waren die entstandenen Tröpfchen noch durch Luftströme von 8—10 mm nicht transportierbar. Für die Schwebedauer der Tröpfchen spielen außerdem der Wassergehalt der Luft und die Größe des betr. Bakteriums (Koeniger[25], Buchner, Megele & Rapp[36]) eine Rolle. Gegen den Einwand Wissemanns[37], dass so zarte Tröpfchen und Bläschen rasch verdunsten müssen und dann die eingeschlossenen Keime zu Boden fallen, bemerkt Flügge[1d] mit Recht, dass selbst nach der Verdunstung der Bacillus von einem Mantel aus verdichtetem Wasserdampf umhüllt bleibt, der wie ein Fallschirm wirkt und ihn solchergestalt lange schwebend erhält. — Von ganz besonderer praktischer Wichtigkeit sind die unter Flügges[1b] Leitung von Laschtschenko[5] und Heymann[6] angestellten Versuche über die Ausstreuung tuberkelbazillenhaltiger Tröpfchen durch hustende Phthisiker, wobei die Versuchsbedingungen genau den natürlichen Verhältnissen entsprachen und insbesondere jede Mitwirkung feinster Stäubchen ausgeschaltet war. Es ergab sich, dass bis 40% der untersuchten Phthisiker beim (durchaus ungezwungenen) Husten tuberkelbazillenhaltige feinste Tröpfchen in die Luft versprühen und dass diese imstande sind, auf größere Entfernungen in den Inspirationsstrom von Meerschweinchen zu gelangen, von diesen Tieren eingeatmet zu werden und bei denselben typische Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen hervorzurufen. Der Mensch wird, infolge seines unvergleichlich mächtigeren Inspirationsstromes noch viel mehr einer solchen Tröpfcheninfektion ausgesetzt sein, teils weil durch die stärkere Aspiration die T-B viel leichter in seinen Inspirationsstrom gelangen, teils weil das Quantum der eingeatmeten Luft beim Menschen über 100 mal größer ist als beim Meerschweinchen, und die Infektionschancen natürlich im gleichen Verhältnis steigen. Die Ausstreuung tuberkelbazillenhaltiger Tröpfchen durch Phthisiker ist seitdem von B. Fränkel[38], Engelmann[39], Weissmayr[24] (besonders beim

Ausspucken) und MÖLLER[40] bestätigt worden; letzterer Autor konnte auch die Infektion angehusteter Meerschweinchen bestätigen. Es sind keineswegs die schwer erkrankten bettlägerigen Patienten (die nur schwach und unter Schmerzen husten), durch welche eine besonders starke Ausstreuung infizierter Tröpfchen zustande kommt; vielmehr handelt es sich gerade um relativ kräftige ambulante Patienten, die ohne Mühe und reichlich husten; individuelle Differenzen, verschiedener Bazillengehalt des Sputums bei verschiedenen Personen und zu verschiedenen Tageszeiten spielen gleichfalls eine Rolle; viele Phthisiker kommen für die Tröpfcheninfektion überhaupt nicht in Betracht, während manche andere allerdings »zeitweise einen förmlichen Spraynebel infektiöser Partikel rings um sich verbreiten« (HEYMANN[6b], S. 36). Glücklicherweise sind die von Phthisikern ausgeschiedenen Partikeln unvergleichlich viel größer und schwerer als die durch künstlichen Spray erzeugten feinsten Tröpfchen, und ist daher auch ihre Flugfähigkeit eine nur begrenzte. Die kleinsten solcher von Phthisikern ausgehusteten Tröpfchen haben noch immer einen Durchmesser von 30 Mikromill.; nie konnte HEYMANN[6] solche beobachten, die nur aus einem einzigen Bacillus mit Schleimmantel oder lediglich aus einer Zelle bestanden hätten; es handelt sich vielmehr immer um ein Konglomerat mehrerer Zellen mit ziemlich regelmäßigem histologischen Bau; ENGELMANN[39] fand einmal sogar eine ganze Lungenalveole mit 8 T-B. Die räumliche Verteilung und die Dauer des Schwebens der ausgehusteten Tröpfchen sind dementsprechend ziemlich beschränkt; nur ausnahmsweise werden sie über 1 m Entfernung transportiert; immerhin fand BARTENSTEIN[9] noch in einer Entfernung von $1\frac{1}{2}$ m und in einer Höhe von $1\frac{1}{2}$ m vor dem Patienten einzelne T-B, mehrmals sogar ca. 30 cm hinter der Versuchsperson, (wo direktes Anhusten gänzlich ausgeschlossen); letzterer Befund auch von ENGELMANN[39] bestätigt. Zu einer längeren Schwebedauer sind die meisten der ausgehusteten Tröpfchen nicht befähigt; jedoch konstatierte HEYMANN zweimal eine Schwebedauer von 30 Minuten; auch gelang es mehrmals (HEYMANN, LASCHTSCHENKO), in der Luft des Versuchsraums (bei Aspiration mehrerer Hundert Liter) T-B nachzuweisen. Was endlich die Resistenz der T-B nach dem Antrocknen der Tröpfchen anlangt, so beträgt dieselbe im Dunkeln bis höchstens 18 Tage, im belichteten Raum nur 3 Tage. Einmal niedergefallen, werden die T-B-haltigen Tröpfchen (weil meist mit Schleim beladen) fast stets sehr fest ankleben (wovon man sich durch Objektträgerversuche leicht überzeugen kann!); es werden daher in der Regel stärkere mechanische Einwirkungen dazu gehören, um dieses angetrocknete Material in Staubform zur Ablösung zu bringen; dass aus niedergefallenen und verdunsteten Tröpfchen direkt, ohne mechanische Einwirkung, flugfähige Stäubchen entstehen, dürfte gerade beim Tuberkelbacillus kaum vorkommen. — Nach allem ergiebt sich, dass glücklicherweise die Gefahr der Tröpfcheninfektion räumlich und zeitlich ziemlich stark beschränkt ist; eine wirkliche Gefahr besteht nur während der Phthisiker wirklich hustet und auch da nur bis auf eine Entfernung von $1—1\frac{1}{2}$ m. Wird das Taschentuch oder die Hand während des Hustenanfalls vor den Mund gehalten, so beschränkt sich die Ausstreuung fast völlig auf etwa 80 cm Entfernung nach vorn; Personen, die sich in Armlänge entfernt halten, sind also nicht gefährdet, wenigstens nicht bei nur zeitweiligem Aufenthalt in der Nähe des Phthisikers; für dauerndes Zusammensein ist allerdings die Gefahr der Tröpfcheninfektion eine sehr

große. — Von anderen Infektionskrankheiten ist nur noch die Lepra auf diesen Infektionsmodus geprüft worden; Schäffer[41] fand, mittelst Objektträgerversuchen, dass Lepröse mit Schleimhautaffektionen der oberen Respirationswege, (die nicht einmal hochgradig zu sein brauchen!) Tausende von Bazillen beim Sprechen, Husten u. s. w. auf weite Entfernungen verschleudern; allerdings erscheint es fraglich, ob diese Bazillen noch infektionstüchtig sind.

III. Vergleich der Bedeutung der Stäubchen- und Tröpfcheninfektion für verschiedene Infektionsmethoden. Es ist ohne weiteres klar, dass die Tröpfcheninfektion eine viel universellere Bedeutung hat, indem in dieser Form alle Keime, selbst die zartesten und gegen Austrocknung empfindlichsten, die in Form von trockenen Stäubchen überhaupt nicht bestehen können, übertragbar sind. Die Möglichkeit der Tröpfcheninfektion scheidet nur für solche Krankheiten aus, bei denen das Virus überhaupt nicht in geeigneter Form ausgeschieden wird (Gonorrhoë, Recurrens); selbstverständlich kommt eine Uebertragung durch Luftstäubchen hierfür noch viel weniger in Betracht. Dagegen kann bei einer Reihe von Krankheiten Infektion durch Tröpfchen erfolgen, wo solche durch Stäubchen gänzlich ausgeschlossen; so insbesondere bei Influenza und Pestpneumonie, wo dieser Uebertragungsmodus geradezu die dominierende Rolle spielt; auch bei Cholera ist Tröpfcheninfektion denkbar, z. B. beim Hantieren mit infizierter Wäsche, in der Nähe von Mühlrädern in einem infizierten Flusse u. s. w.; doch wird unter solchen Umständen jedenfalls die Kontaktinfektion ungleich höhere Chancen haben. Bei Diphtherie kommt Tröpfcheninfektion zweifellos vor (wenn auch hier jedenfalls direkter und indirekter Kontakt die größte Rolle spielen), während eine Uebertragung durch trockenen Staub, wenn überhaupt, so doch nur unter exzeptionellen Verhältnissen stattfinden wird. Für das Zustandekommen von Wundinfektionen im Operationssaal (wie sie trotz aller gegen Kontakt gerichteten anti- und aseptischen Maßnahmen doch noch manchmal vorkommen) dürfte gleichfalls die Tröpfcheninfektion eine wichtigere Rolle spielen als die Uebertragung durch infizierten Luftstaub (Flügge); es ist ja richtig, dass in der Luft von Krankenzimmern und Operationsräumen schon wiederholt Eitererreger nachgewiesen sind (vgl. unten); doch wird, besonders in sorgfältig gehaltenen Anstalten, wo man jede Staubentwickelung peinlich vermeidet, der Uebergang angetrockneten Eiters in flugfähiges Material nicht leicht vorkommen; desto mehr sind die vom Operateur und den Umstehenden beim Sprechen u. s. w. versprühten Tröpfchen zu fürchten, die oft genug Eitererreger enthalten werden, entsprechend den zahlreichen Befunden dieser Mikroben in der Mundhöhle gesunder Personen! Bei der epidemischen Cerebrospinal-Meningitis mögen die Chancen für die Verbreitung des infektiösen Nasensekrets durch Tröpfchen oder durch Verstäuben etwa gleich sein. Was die Lungentuberkulose anlangt, so wird man sich, nach sorgfältiger Abwägung aller Umstände, dahin entscheiden müssen, mit Flügge[1c] der Tröpfcheninfektion die wichtigere Rolle zuzuschreiben. Dies aus zwei Gründen: Es geschieht nämlich gar nicht so leicht, dass aus angetrocknetem, wegen seiner Klebrigkeit sehr fest haftendem Sputum flugfähige trockene Stäubchen abgelöst werden; nach Sticher[7] gehört dazu, bei dem im Inneren von Wohnungen einzig in Betracht kommenden schwachen Luftströmen, vollständige Antrocknung des Sputums und dann noch das Eingreifen sehr brüsker mechanischer

Momente; was speziell die früher als besonders gefährliche Quelle infizierter Stäubchen angeschuldigten Taschentücher betrifft, so hat BENINDE[8] nachgewiesen, dass Ablösung infizierter Stäubchen und Fäserchen durch schwache Luftströme nur dann zustande kommt, wenn ein noch sehr wenig benutztes Taschentuch 1—2 Tage nachher unbenutzt in der Tasche getragen und nachträglich energisch gezerrt und gerieben wird (Bedingungen, wie sie im praktischen Leben nur selten vorkommen). Dem entsprechend ist auch die Häufigkeit flugfähiger trockener Stäubchen in Phthisikerräumen keineswegs so erheblich (HEYMANN[6b], MÖLLER[40]), wie man nach den ursprünglichen Untersuchungen CORNETS anzunehmen geneigt war (vgl. unter Kap.: »Wohnung«). In Uebereinstimmung mit diesen Schwierigkeiten, tuberkel-bazillen-haltiges Material in feinste flugfähige Stäubchen zu verwandeln, steht die Thatsache, dass künstliche Infektionsversuche mit Inhalation bei Meerschweinchen zwar regelmäßig mit feuchtem, fein versprühtem Material gelangen, während die Bemühungen, dasselbe Resultat mit trockenem Staub zu erzielen, bis zu den in erst neuester Zeit gelungenen Versuchen CORNETS[12] und STICHERS[7] erfolglos blieben. —

Von Krankheiten, bei denen die Uebertragung durch trockene Stäubchen die wichtigere Rolle spielt als die Tröpfcheninfektion, sind zunächst die akuten Exantheme (Masern, Scharlach) zu nennen; auch hierbei kann im Beginn der Krankheit durch die katarrhalischen Sekrete der oberen Respirationswege Ausstreuung infizierter Tröpfchen erfolgen; in viel größerem Maßstabe aber und während der ganzen Dauer der Rekonvaleszenz findet Bildung trockenen flugfähigen Materials durch Abstoßen der Epidermisschüppchen statt, in denen sich überdies die Erreger sehr lange (wahrscheinlich Jahre lang) lebensfähig erhalten. Ferner ist die »Hadernkrankheit« zu nennen, die ausschließlich durch Inhalation trocken verstäubter Milzbrandsporen entsteht. — Auch beim Abdominaltyphus wird eine Luftinfektion eher durch trockenes als durch feuchtes Material zustande kommen; Tröpfchenbildung ist zwar hier wie bei Cholera seitens verseuchten Wassers denkbar, mehr noch seitens des (oft sehr bazillenreichen) Harns; gegenüber diesen künstlich konstruierten Möglichkeiten wird hingegen Infektion durch angetrocknetes und nachträglich verstäubtes Material überall da zu fürchten sein, wo der Fußboden in Wohnungen oder selbst auch die oberflächlichsten Bodenschichten im Freien mit Typhusdejekten und -harn beschmutzt werden; selbstverständlich hat in diesen Fällen die Kontaktinfektion allerdings noch größere Chancen. —

In einer einzigen Beziehung ist endlich die Stäubcheninfektion der Uebertragung durch Verspritzung feuchter Elemente bei allen Krankheiten überlegen, bei denen überhaupt beide Infektionsmodi konkurrieren können, nämlich in Bezug auf die Zeitdauer, während der, vom Augenblick der Entstehung des infektiösen Materials gerechnet, noch eine neue Ansteckung zu fürchten ist. Die Tröpfcheninfektion ist zeitlich außerordentlich beschränkt; im höchsten Falle, selbst wenn wir die künstlichen Sprayversuche direkt auf die Praxis übertragen wollen, wie dies bei Influenza der Kleinheit des Erregers wegen wahrscheinlich angängig, existieren infektiöse Tröpfchen in der Luft bis 5 Stunden, nachdem der Kranke den betr. Raum verlassen; bei Tuberkulose gar nur etwa 30 Minuten; später ist, falls nicht durch erneute Anwesenheit des Kranken frisches Infektionsmaterial produziert wurde, die Luft als dauernd frei von infektiösen Tröpfchen anzusehen. Ganz anders bei Bildung infizierten flugfähigen Staubes; hier ist

längere Zeit (bei Tuberkulose wahrscheinlich wochenlang), nachdem der Kranke die Wohnung verlassen hat, immer noch mit der Anwesenheit infektiösen Materials zu rechnen; das erste Mal gehören zwar zur Ablösung flugfähiger Stäubchen energische mechanische Einwirkungen (wie sie aber auch häufig vorkommen, als Teppichklopfen, Kleiderbürsten, Fegen, Rütteln von Eisenbahnwagen, Staubaufwirbelung in Fabriken u. s. w.); jedoch einmal gebildet, sind dann später diese flugfähigen Stäubchen viel leichter und schon durch schwächere Luftströme mobil zu machen, da sie beim Niederfallen nicht mehr fest ankleben, sondern nur lose sich auflagern. Um ein ganz konkretes Beispiel zu nennen, so ist der neue Mieter einer vorher von Phthisikern innegehabten Wohnung, in der sich einmal flugfähige infizierte Stäubchen gebildet haben, noch wochenlang nach seinem Einzug von der Infektionsgefahr bedroht, obwohl er gar nicht in die Nähe eines Kranken gekommen zu sein braucht; eine ernste Mahnung zur Wichtigkeit der Wohnungsdesinfektion!

Wir können die vergleichende Bedeutung beider Infektionsmodi am einfachsten dahin präzisieren, dass die Tröpfcheninfektion die weitaus häufigere Uebertragungsart darstellt, ja bei einer Reihe von Krankheiten ganz ausschließlich in Betracht kommt, — während die Infektion durch trockene Stäubchen an Häufigkeit des Vorkommens zwar meist sehr zurücktritt, dafür aber die Ansteckungsgefahr, auch in Abwesenheit des Kranken, längere Zeit hindurch unterhält.

IV. **Bedeutung der Luftinfektion in geschlossenen Räumen und im Freien.** Nach allem Vorhergegangenen ist zu erwarten, dass die Luftinfektion in geschlossenen Räumen (Wohnungen, Eisenbahnwagen, Fabrikräumen u. s. w.) oft eine bedeutsame Rolle spielt. Dem entspricht es auch, dass thatsächlich durch die bakteriologische Luftuntersuchung in der Luft geschlossener Räume schon ziemlich häufig pathogene Keime direkt nachgewiesen werden konnten. Ueber Befunde von Staphylococcus pyogenes berichten Ullmann[43], Cleves-Symmes[44], Beck[45], Parascondolo[46], Sanfelice[47], Pereira[48], Ruini[49], Haegler[50]; die meisten Untersuchungen beziehen sich auf Kranken- und Operationsräume; die Häufigkeit der positiven Befunde ist sehr verschieden je nach der Stärke der Staubaufwirbelung, der Nähe der Infektionsquelle u. s. w.; öfters sind auch ganz negative Befunde erhoben, so z. B. von Beck[45] stets in der Luft anatomischer Seziersäle. Einige dieser Fälle, in denen der Tierversuch nicht herangezogen und die Diagnose lediglich auf Grund der morphologischen und kulturellen Verhältnisse ausgesprochen wurde, sind nicht streng beweisend; es kann sich hierbei um ähnliche saprophytische Organismen gehandelt haben. Ruini[49] fand einmal einen in seiner Virulenz abgeschwächten Staphylococcus. — Streptokokken sind von Emmerich[51], v. Eiselsberg[52], Chatin[53], Ucke[54], Haegler[50] gefunden. Ferner gelang je einmal der Nachweis von Tuberkelbazillen in der Luft eines Phthisikerzimmers (Rembold[55]), — des Bacillus der Schweineseuche in der Luft eines bakteriologischen Laboratoriums, zu einer Zeit, in der daselbst gerade viel über diesen Bacillus gearbeitet wurde (Beck[45]), — des Bac. pyogen. foetidus in einem Kinderasyl (Concornotti[55]), — des Diplococc. pneumoniae Fränkel im Hofe des hygienischen Instituts von Cagliari (Concornotti[55]). Auch Bact. coli ist von mehreren Untersuchern gefunden worden. — Vgl. auch weiter unten die bakteriologischen Befunde in Wohnungsstaub; doch dürfen diese Befunde nicht ohne weiteres auf Luftinfektion bezogen werden, da die Keime in den Staub ebenso gut durch Kontakt gelangt sein können (Heymann[6]). — Wichtig ist die Thatsache (Friedrich[56], Nöggerath[56a]), dass die aus der Luft auf Nähr-

substrat aufgefangenen Keime erst nach 7—8 Stunden Vermehrung zeigen (infolge der durch das Trocknen bewirkten Schwächung ihrer Lebenskraft); die Luftinfektion von Wunden durch trockene Stäubchen ist also nicht sehr zu fürchten, indem unterdessen schon längst reaktive Prozesse im Gewebe eingetreten sind, welche die Keime nicht aufkommen lassen. —

Im Freien wird das Vorkommen einer Luftinfektion etwas außerordentlich Seltenes, ein »hygienisches Kuriosum« (FLÜGGE) und jedenfalls für die Praxis ganz bedeutungslos sein. Erstens ist die Verdünnung des infektiösen Materials in der freien Luft, wo stets eine energische Durchmischung und rapider Transport durch Winde stattfindet, eine ganz ungeheure. Zweitens werden die in die freie Luft gelangten pathogenen Keime sehr bald wieder aus derselben verschwinden, teils, indem sie an Häusern, Bäumen u. dgl. haften bleiben, teils, indem sie durch die baktericiden Einwirkungen des Lichtes und des Wechsels von Trockenheit und Feuchtigkeit in kürzester Frist zu Grunde gehen. Endlich, selbst wenn infektiöse Partikelchen in die unmittelbare Nähe eines Menschen gelangen, so werden sie trotzdem nur in den seltensten Fällen eingeatmet werden können, weil der Inspirationsstrom, selbst unmittelbar vor Nase und Mund, viel zu schwach ist, um die durch den Wind meist mit viel größerer Geschwindigkeit fortgeführten Stäubchen zu aspirieren; (in solchen Fällen können sich dann aber die Keime vielleicht auf den Kleidern ablagern und später Kontaktinfektion erzeugen). Man hat sich eben früher ganz übertriebene Vorstellungen von dem Keimgehalt der Luft gemacht und dachte sich dieselbe von Bakterien (etwa in gleichem Maße wie von Sonnenstäubchen) »breiartig« erfüllt. Direkte Versuche ergaben jedoch, dass die Luft im Freien selbst in den dem Boden benachbarten Schichten, von wo doch in Staubform stets zahlreiche Keime aufgewirbelt werden können, nur etwa 100—500 Keime pro Kubikmeter enthält. — Allerdings treffen alle diese günstigen Verhältnisse nur dann zu, wenn es sich wirklich um »freie« Luft handelt; enge Höfe und Gassen, in denen vielleicht massenhafte Produktion von keimhaltigem Staub erfolgt und wo sich die Keime lange Zeit, ungestört von Wind und Sonne, halten können, sind nach Analogie geschlossener Räume zu betrachten, und wäre z. B. eine Pockeninfektion unter solchen Verhältnissen für sehr wohl möglich zu halten. — Von Ansteckung im Freien sind nur sehr wenige glaubwürdige Angaben vorhanden; am ehesten könnte eine solche vielleicht noch bei Typhus vorkommen, wenn Typhusbazillen massenhaft (mit Dejekten, Harn) in die oberflächlichsten Bodenschichten gelangt sind und von da aufgewirbelt und durch Wind fortgeführt werden; zuverlässige Angaben bei PFUHL[57], MEWIUS[58] und FROIDBOISE[59]; auch erklären sich so vielleicht die mehrfach bei Aufgrabungen infizierten Bodens, in der Umgebung (wo Kontakt auszuschliessen war) vorgekommenen gehäuften Typhusfälle. Besonders schwierig wird es in allen solchen Fällen sein, die Uebertragung durch Insekten auszuschließen. — Wenn man früher der Uebertragung durch die atmosphärische Luft für die verschiedensten Epidemien eine so außerordentliche Bedeutung beigemessen hat, so erklärt sich das einerseits wohl durch die noch immer bestehende Nachwirkung der in vorbakterieller Zeit herrschenden Ideen, die das Wesen der Krankheitserreger in Miasmen, giftigen Dünsten u. s. w. zu erblicken glaubten; andererseits aber mag auch die rasche Ausbreitung mancher Seuchen, insbesondere das geradezu pandemische Auftreten der Influenza, der Vorstellung Raum gegeben haben, die Ausbreitung des Infektionsstoffes sei durch den Wind erfolgt. Abgesehen davon, dass diese Anschauungen mit der Kenntnis der biologischen Eigenschaften der Erreger unvereinbar sind, zeigt auch die vorurteilslose epidemiologische Beobachtung, dass wir nie zu einer Annahme einer massenhaften Ausstreuung des Virus durch die Luft genötigt sind, dass vielmehr die Verhältnisse des mensch-

lichen Verkehrs den Verlauf der Epidemien vollständig zu erklären imstande sind; (vgl. gerade betr. Influenza den trefflichen Bericht von SCHMIDT über die Schweizer Epidemie i. J. 1889—1894. — Bern 1895).

Litteratur.

[1] FLÜGGE, a) Zts. f. Hyg., 25, 179, 1897; b) ebd., 30, 107, 1899; c) ebd., 38, 1, 1901; d) Dtsch. med. Woch., 1897, 758. — [2] STERN, Zts. f. Hyg., Bd. 7. — [3] HAMBURGER, Inaug.-Diss., Breslau 1892. — [4] M. NEISSER, Zts. f. Hyg., Bd. 27, 1898. — [5] LASCHTSCHENKO, ebd., 30, 125, 1899. — [6] B. HEYMANN, a) ebd., 30, 139, 1899; b) ebd., 38, 21, 1901. — [7] STICHER, ebd., 30, 163, 1899. — [8] BENINDE, ebd., 30, 193. — [9] BARTENSTEIN, Inaug.-Diss., Berl. 1900. — [10] BUCHNER, Arch. f. Hyg., Bd. 8. — [11] WALTHER, ref. Baumgartens Jahresber., 1889, S. 278 f.; vgl. Fußnote von JOHNE ebd. — [12] GERMANO, Zts. f. Hyg., 24, 403; 25, 439; 26, 86 u. 273, 1897. — [13] FICKER, ebd., 29, 1 (1898). — [14] UFFELMANN, Berl. klin. Wochenschr., 1893, 617. — [15] HESSE, Zeitschr. f. Hyg., 14, 27. — [16] WILLIAMS, 15, 166. — [17] SCHWARZ, Arch. p. l. sc. med., XV, 121. — [18a] NÄGELI, Die niederen Pilze, München 1877, 107. — [18b] NÄGELI & BUCHNER, Sitzungsber. d. Bayr. Akad. d. Wiss., München, 7. Juni 1879. — [19] WERNICH, Virchows Archiv, Bd. 79 (1880). — [20] HONSELL, Arb. a. d. path. Institut Tübingen, 1896, II, Heft 2. — [21] SOYKA, Sitzungsber. d. Bayr. Akad. d. Wiss., 3. Mai 1879. — [22] v. ESMARCH, Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., 1898. — [23] HÜBNER, Zts. f. Hyg., 28, 1898. — [24] v. WEISSMAYR, Wien. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 46. — [25] KOENIGER, Zts. f. Hyg., Bd. 34, 1900. — [26] GUNNING, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., XX (1882). — [27] CELLI & GUARNERI, Arch. p. l. sc. med., VII (1883). — [28] CHARRIN & KARTH, Revue d. méd., 1885, Nr. 8. — [28a] LIPARI & CRISAFULLI, Rif. med., 1889, Nr. 216/217. — [29] CADÉAC & MALET, ref. Fortschr. d. Med., 1889, Nr. 8. — [30] STRAUS, Ann. Pasteur, 1888, 181. — [31] GRANCHER & DE GENNES, Revue d'hygiène (1888), X, Nr. 3. — [32] F. MÜLLER, Verhandlungen d. phys.-med. Gesellsch., Würzburg 1889. — [33] SICARD, Semaine méd., 1892, Nr. 4. — [34] KIRSTEIN, Zts. f. Hyg., 35, 1900. — [35] HUTCHINSON, ebd., 36, 1901. — [36] BUCHNER, MEGELE & RAPP, Arch. f. Hyg., 36 (1899). — [37] WISSEMANN, Dtsch. med. Wochenschr., 1897, 726 u. 822. — [38] B. FRÄNKEL, Berl. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 2; Zts. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen, I, 1, 1900. — [39] ENGELMANN, Inaug.-Diss., Berlin 1898. — [40] MOELLER, Zts. f. Hyg., 32, 1899. — [41] SCHÄFFER, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, 1898. — A. NEISSERS stereoskop.-med. Atlas, Nr. 23 (1898). — [42] CORNET, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 14. — [43] ULLMANN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, 104, 1890. — [44] CLEVES-SYMMES, ebd., 12, 664, 1892, u. Arch. f. klin. Chirurgie, 44, 135. — [45] BECK, ref. Baumgartens Jahresber., 1891, 567 f. — [46] PARASCANDOLO, Riform. med., 1893, Nr. 44/45. — [47] SANFELICE, Ann. Istitut. Igiene Roma, 1893, III, 399. — [48] PEREIRA, ref. C. f. Bakt., I. Abt., 16, 635, 1894. — [49] RUINI, Riform. med., 1895, Nr. 266/267. — [50] HAEGLER, Bruns Beitr. z. klin. Chir., 9, 496. — [51] EMMERICH, Tagebl. d. 59. Versamml. Dtsch. Naturf. u. Aerzte, Berlin 1886, 433. — [52] v. EISELSBERG, v. Langenbecks Archiv, 35, Nr. 1. — [53] CHATIN, Thèse, Lyon 1893. — [54] UCKE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, Nr. 9/10, 1897. — [55] CONCORNOTTI, ebd., 26, 492, 1899. — [56] FRIEDRICH, Arch. f. klin. Chirurg., 19, Nr. 2. — [56a] NÖGGERATH, Dtsch. Zts. f. Chirurg., Bd. 58. — [57] PFUHL, Zts. f. Hyg., 14 (1890). — [58] MEWIUS, Zts. f. Hyg., Bd. 23, 497 (1896). — [59] FROIDBOISE, zit. nach GERMANO [12], woselbst Litteratur!

S. Der Boden und seine Bedeutung für die Entstehung von Infektionskrankheiten.

I. Historisches. — v. Pettenkofers »Bodentheorie«. — Kritik derselben. — Auf Grund zahlreicher epidemiologischer Beobachtungen und statistischer Daten glaubte v. PETTENKOFER [1] dem Boden eine nicht nur überaus bedeutsame, sondern geradezu spezifische Rolle für die Verbreitung einiger der wichtigsten Infektionskrankheiten (insbesondere Typhus und Cholera) zuschreiben zu müssen. Die Kernpunkte dieser Lehre, welche Jahrzehnte lang in der Medizin herrschte und erst durch die in den letzten 20 Jahren erschlossene experimentelle Erkenntnis der biologischen Eigenschaften der

pathogenen Bakterien endgültig widerlegt werden konnte, lassen sich folgendermaßen kurz zusammenfassen:

Während bei gewissen Infektionskrankheiten (akute Exantheme, Pocken) der Infektionsstoff den Organismus in völlig fertigem, infektionstüchtigen Zustand verläßt und daher die Seuche sich direkt von Person zu Person fortpflanzt, — gelange bei einer Reihe anderer infektiöser Krankheiten (Malaria, Typhus, Cholera) das Virus nicht in völlig fertigem Zustand nach außen, sei nicht befähigt sogleich eine neue direkte Infektion bei einem andern Menschen hervorzurufen; es müsse vielmehr einen Reifungsprozess in der Außenwelt, speziell im Boden durchmachen. Ein infektiöses Agens der ersteren Kategorie, welches seinen vollständigen Entwicklungscyklus innerhalb des befallenen Organismus durchmacht, wurde als Kontagium bezeichnet; ein solches der zweiten Art, dessen Entwicklungscyklus eine endogene und eine exogene Periode umfasst, nannte man Miasma; daher auch die alte Einteilung der Infektionskrankheiten in kontagiöse und miasmatische. Dieser supponierte exogene Reifungsprozess kann sich nun, nach v. Pettenkofer, im Boden nur unter bestimmten Bedingungen vollziehen, nämlich nur in einem porösen (für Wasser und Luft durchlässigen), dabei mit organischen Abfallstoffen verunreinigten Boden, der durch den wechselnden Stand des Grundwassers sowie den Wechsel von Regen und regenlosen Zeiten in wechselnder Weise befeuchtet wird. Bei Austrocknung des Bodens, infolge regenloser Zeit oder Sinken des Grundwasserstandes, seien die Bedingungen sowohl für die Wucherung und Reifung der Keime im Boden (infolge des erleichterten Luftzutritts), als auch für die Uebertragung des im Boden fertig gebildeten Virus auf den Menschen (durch Grundluft, Verstäuben seitens der obersten Schichten) besonders günstige. Die ursprüngliche Auffassung v. Pettenkofers[1a] ließ sich in die Formel zusammenfassen: x (der vom Menschen ausgeschiedene Cholerakeim, an sich nicht infektionstüchtig) + y (die örtlich-zeitliche Disposition des Bodens) = Cholera. Später trug dann v. Pettenkofer[1b] selbst auch der individuellen Disposition (z) Rechnung, und seine modifizierte Formel lautete: $x + y + z =$ Cholera.

Die Art und Weise, wie der »siechhafte Boden« beim Zustandekommen der Cholera- und Typhusepidemien seine Wirkung äußerte, ist noch in zweierlei anderer Weise gedeutet worden. Einmal stellte man sich vor, dass durch die »giftigen Ausdünstungen« des Bodens (Kanalgase, flüchtige Ptomaïne u. s. w.!) die Widerstandsfähigkeit des menschlichen Organismus der spezifischen Infektion gegenüber herabgesetzt werde und so erst die Infektion zustande kommen könne. Ferner ist v. Nägelis[2] diblastische Theorie zu erwähnen, nach welcher der »siechhafte« Boden spezifische »Miasmapilze« produziere, die in den menschlichen Organismus gelangen und daselbst die für das Zustandekommen der Infektion durch den Cholerakeim erforderliche krankhafte Disposition schaffen. — Alle diese verschiedenen Erklärungsversuche der vermeintlichen Rolle des Bodens sind nur unwesentliche Variationen der ursprünglichen v. Pettenkoferschen Ansicht, indem hier wie dort in der Mitwirkung des »siechhaften« Bodens ein durchaus spezifisches und unerlässliches Moment zum Zustandekommen der Seuchen erblickt wird.

Die Argumente, welche zur Begründung dieser »lokalistischen« Theorien beigebracht wurden, sind ungefähr die folgenden:

1. Sehr bedeutende örtliche Verschiedenheiten in der Ausbreitung von Cholera und Typhus, sowohl nach verschiedenen Städten, als auch am gleichen Ort nach verschiedenen Stadtvierteln. Existenz choleraimmuner Orte (Lyon). Die Bodenverhältnisse der besonders gefährdeten resp. der immunen Orte sollen

sich, entsprechend der soeben dargelegten Theorie verhalten; insbesondere soll an immunen Orten der Untergrund undurchlässig sein (infolge einer oberflächlich liegenden Lehmschicht u. s. w.).

2. Auf Schiffen (wo selbstverständlich der Bodeneinfluss völlig ausgeschlossen ist) kommen keine größern Choleraepidemien vor.

3. In Cholera- und Typhusherden ist der Boden nachweislich stärker mit Abfallstoffen verunreinigt als in cholerafreien Orten und Häusern. — Andererseits bewirkt Assanierung des Bodens durch Schwemmkanalisation nachweislich eine Abnahme der Typhusfrequenz.

4. Die bedeutsamste Stütze der lokalistischen Anschauung war stets der Zusammenhang zwischen Typhusfrequenz und Grundwasserstand (zuerst von BUHL & v. PETTENKOFER[3] für München, dann von SOYKA[4] für 5 deutsche Städte nachgewiesen), und zwar in dem Sinne, dass jeder größeren Typhusepidemie ein niedriger Grundwasserstand, und umgekehrt jedem besonders hohen Grundwasserstand eine relativ typhusfreie Zeit entspricht. — Aehnlich, wenn auch minder deutlich ist der Zusammenhang der Choleraepidemien in Indien mit Regenzeit und Grundwasserstand.

5. Als Beweis der supponierten nicht-kontagiösen Natur der Cholera wurde endlich noch auf die bekannten Selbstinfektionsversuche v. PETTENKOFERS und EMMERICHS hingewiesen, die insofern ein negatives Ergebnis hatten, als nach Aufnahme der Kulturen in den Darmtractus keine klinisch typische Cholera entstand. — Litteratur über die »Bodentheorie« siehe bei v. FODOR, »Hygiene des Bodens« in Th. Weyls Handbuch der Hygiene, Bd. I.

Zur Kritik dieser einzelnen Argumente ist folgendes zu sagen:

ad 1. Es ist, selbst in den positiven Fällen, die als Beispiele für die lokalistische Theorie angeführt werden, niemals mit Sicherheit bewiesen, dass die Verschiedenheit der örtlichen Disposition und event. die Immunität des Ortes wirklich von der Bodenbeschaffenheit herrühre, und es ist niemals mit Sicherheit ausgeschlossen, dass nicht andere Momente hierbei ursächlich mitgewirkt haben. Als solche Momente wären vor allem zu nennen: Wohlhabenheitsverhältnisse und Verschiedenheiten in Sitten und Gebräuchen; kleine Differenzen in diesen Dingen, die sich oft nur einem genauen Kenner der lokalen Verhältnisse erschließen, können sehr erhebliche Unterschiede für die Chancen der Weiterverbreitung der Infektion bedingen; hier sei nur an die von Ort zu Ort, sowie nach Volksstämmen außerordentlich verschiedene Behandlung der Nahrungsmittel und der schmutzigen Wäsche, sowie an den verschiedenen Grad der Reinlichkeit am eigenen Körper erinnert!

Auf der anderen Seite haben zahlreiche Nachprüfungen des Verhältnisses zwischen örtlicher Disposition und Bodenverhältnissen in sehr vielen Fällen ergeben, dass dasselbe sich keineswegs immer oder auch nur in der Mehrzahl der Fälle in dem Sinne PETTENKOFERS gestaltet; so kann in einer und derselben Stadt (z. B. nach KOCH[5] in Bombay) der Untergrund der verschiedenen Stadtviertel ganz verschieden sein (kompakter Fels und Alluvialboden), und trotzdem die Verbreitung der Cholera auf beiden Bodenarten in gleicher Weise vor sich gehen. Insbesondere haben die genauen Ermittlungen während der letzten Choleraepidemien in Deutschland in den Jahren 1892—1894 keinerlei Einfluss der Bodenbeschaffenheit auf die Cholera erkennen lassen; dagegen gelang es, die oft sehr auffallenden Differenzen in der örtlichen Verteilung auf Verschiedenheiten des Trinkwassers, der Lebensgewohnheiten u. a. m. zurückzuführen (FLÜGGE[6], C. FRÄNKEL[7], M. KIRCHNER[8]). Endlich sei erwähnt, dass auch die sog. »choleraimmunen« Orte nicht immer verschont geblieben sind; so hatte Lyon 1854 eine starke Choleraepidemie.

ad 2) Auch auf Seeschiffen sind Choleraepidemien bekannt geworden (vgl. FODOR a. a. O.), und zwar solche von so langer Dauer (bis zu 65 Tagen), dass die Annahme, alle Erkrankten hätten sich am Festland infiziert, nicht mehr angängig ist; die Infektion hat sich ganz offenbar an Bord selbst verbreitet, also ganz ohne Mitwirkung des Bodens. — Dass Choleraepidemien auf Schiffen im ganzen seltener sind, erklärt sich überdies einfach durch die schnelle Beseitigung der Leichen und Abfallstoffe, die sofort dem Meere übergeben werden, sowie durch die an Bord gemeinhin herrschende größere Reinlichkeit.

ad 3. Die thatsächlich gefundene stärkere Verunreinigung des Bodens in Cholera- und Typhusherden bezieht sich stets nur auf die oberflächlichen Bodenschichten, und hier ist es wohl ganz selbstverständlich, dass der Zusammenhang zwischen Unreinlichkeit und Infektionsverbreitung gar nicht erst durch den Umweg des Bodens bedingt zu sein braucht, sondern auf ganz direktem Wege durch Kontakt, Trinkwasser und Nahrungsmittel seine Wirksamkeit entfaltet.

In gleicher Weise zu deuten sind die unbestreitbar großen Erfolge, die durch Assanierung der Städte, insbesondere durch zweckmäßige Entfernung der Abfallstoffe (Schwemmkanalisation), in der Verhütung und Bekämpfung von Cholera- und Typhusepidemien erreicht worden sind. Es bleibt v. PETTENKOFERS großes Verdienst, auf die praktisch-hygienische Wichtigkeit dieser Assanierungsarbeiten mit Nachdruck (wenn auch von irrigen theoretischen Voraussetzungen ausgehend) hingewiesen zu haben. Doch ist die Wirkung der Assanierung nicht in dem Sinne erklärbar, wie es v. PETTENKOFER wollte, durch Reinigung eines ursprünglich siechhaften Bodens; dazu bemerkt v. FODOR mit Recht, dass die günstige Wirkung dieser Anlagen (die sich insbesondere in einer auffallenden Verminderung der Typhusfrequenz zeigt) viel zu rasch und auch in solchen Städten eingetreten ist, wo für die Bodenreinigung als solche nichts gethan wurde, — während ein verunreinigter Boden, selbst nach zweckmäßigster Assanierung, sich nur sehr langsam, nach Jahrzehnten, reinigt. Die günstige Wirkung der Schwemmkanalisation ist vielmehr in der Weise zu denken, dass alle Arten von Abfallstoffen, in Straße und Haus, rapid beseitigt werden können und das Publikum so zu größerer Reinlichkeit erzogen und gewöhnt wird; auch ist eine Schwemmkanalisation ohne zweckentsprechende Wasserversorgung nicht denkbar und lässt so dem betr. Gemeinwesen auch indirekt noch die weitere Wohlthat eines hygienisch einwandfreien Trinkwassers zu gute kommen.

ad 4. Der Zusammenhang zwischen Typhusfrequenz und Grundwasserstand in München und einigen anderen Städten ist allerdings recht auffallend; möglicherweise kann durch Austrocknung der Bodenoberfläche ein Verstäuben der daselbst befindlichen Typhusbazillen und ihre Fortführung durch die Luft begünstigt werden. Wie dem auch immer sei, so erstreckt sich doch der statistisch nachweisbare Einfluss der Grundwasserschwankungen in den angeführten positiven Beispielen keineswegs auf die ganze Höhe der Kurve der Typhusfrequenz, ja nicht einmal auf den größeren Teil derselben (FLÜGGE); es bleibt vielmehr auch bei höchstem Grundwasserstand stets ein sehr erheblicher Stamm von Typhusfällen bestehen; wenn also überhaupt ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Bodenverhältnissen und Typhusverbreitung besteht, so betrifft er nur einen Teil der Fälle (etwa 10—20%) und ist also keineswegs unerlässlich und spezifisch, wie es von PETTENKOFER gefordert wurde. — Dazu kommt, dass auch hier widersprechende statistische Daten vorhanden sind; so ist nach v. FODOR[10] für Buda-Pest ein dem in München beobachteten gerade entgegengesetztes Verhältnis von Grundwasserstand und

Typhusfrequenz zu verzeichnen; analoge Angaben für Wien von Krügkula[11], für Chemnitz von Flinzer[12]. In anderen Städten wurde jeglicher Zusammenhang vermisst, so in Basel; endlich hat der in München selbst früher beobachtete Zusammenhang seit 1881 aufgehört (v. Fodor), desgleichen in Berlin seit 1889 (Fränkel & Piefke[13]).

Bei der Cholera gar ist der statistische Zusammenhang zwischen Morbidität und Grundwasserständen bezw. Regenfällen nur in den allgemeinsten Zügen so, wie es der Pettenkoferschen Theorie entsprechen würde (Koch-Gaffkys Cholera-Bericht), wobei sich im einzelnen viele unvereinbare Abweichungen zeigen. Auch ist die Abnahme der Cholera mit der Regenzeit viel einfacher dadurch zu erklären, dass durch den Regen eine energische Reinigung der Straßen und Flussufer u. s. w. zustande kommt, während in der trockenen Jahreszeit der Infektionsstoff sich leicht ansammelt und besonders in stagnierendem Wasser (Tanks) in relativ konzentrierter Form vorhanden ist.

ad 5. Ueber die negativen Erfolge einiger Selbstinfektionsversuche mit Cholerakulturen ist kein Wort mehr zu verlieren, seit auch mehrfache positive Fälle, sogar solche mit tödlichem Ausgang, bekannt geworden, und seitdem wir wissen, wie verschieden die individuelle Disposition bei verschiedenen Menschen ist. — Auch ist durch zahlreiche epidemiologische Erfahrungen, gerade aus der letzten Choleraepidemie, bewiesen, dass die Infektion sehr häufig durch direkten oder indirekten Kontakt von Person zu Person übertragen wird, — dass also die ganze Annahme eines »exogenen Reifungsprozesses« unnötig ist.

So weit die Kritik der von der Pettenkoferschen Schule selbst zur Begründung der Bodentheorie beigebrachten Argumente; wir sehen, dass das im Laufe der Zeit angesammelte Thatsachenmaterial nicht frei von Widersprüchen ist, in einigen der wichtigsten Punkte (2 und 5) durch neuere Erfahrungen direkt widerlegt wurde, und endlich selbst in den günstigsten Fällen nie eindeutig im Sinne der Bodentheorie spricht, sondern auch andere Erklärungsmöglichkeiten, und sogar oft viel näherliegende, zulässt. Selbst wenn aber auch das Thatsachenmaterial durchaus eindeutig und widerspruchslos wäre, (so ungefähr wie die unzweifelhaften epidemiologischen Beweise für die örtliche und zeitliche Disposition zur Malaria), so bliebe doch die Rolle, welche dem Boden in der v. Pettenkoferschen Theorie zugeteilt wird, sowie der ganze supponierte Reifungsprozess der Krankheitserreger außerhalb des Körpers, durchaus hypothetisch, — weil nicht auf direkter experimenteller Erkenntnis der Lebensbedingungen der Krankheitserreger fußend. Nichts zeigt schlagender, als gerade das Beispiel der Malaria, wie unsicher alle rein hypothetischen Auffassungen über das Verhalten der Krankheitserreger in der Außenwelt sind, wenn sie sich nicht auf direkte Experimente mit dem betr. Mikroben selbst stützen, — mögen sie im übrigen auch noch so sehr allen epidemiologischen Beobachtungen Rechnung tragen; für die Malaria wurde bis vor wenigen Jahren eine exogene Entwicklung des Mikroben im Boden allseitig angenommen, bis neueste Forschungen zeigten, dass dieser Teil des Entwicklungscyklus nicht im Boden, sondern im Körper gewisser Mückenarten, stattfindet; auch hier besteht also keinerlei direkte Beziehung zum Boden, und letzterer ist nur insofern von Einfluss, als gewisse lokale Bedingungen die Mücken begünstigen. — Wenden wir uns nun zur direkten Prüfung des Verhaltens pathogener Keime im Boden, so werden wir sehen, dass die experimentellen Resultate mit der v. Pettenkoferschen Theorie in keiner Weise übereinstimmen, und in vielen Punkten ihr sogar geradezu entgegengesetzt sind.

II. Vorkommen und Verhalten pathogener Bakterien im Boden.

1. In den oberflächlichen Bodenschichten kommen regelmäßig pathogene (obligate und fakultative) Anaëroben vor: Bac. oedemat. maligni, Bac. tetani, Streptococcus septicus und Bac. enteritid. sporogen. (PASTEUR[14], KOCH & GAFFKY[15], NICOLAIER[16], SANFELICE[17], HOUSTON[18]). Einige wilde Völkerstämme infizieren ihre Giftpfeile durch Eintauchen in Sumpferde (LE DANTEC[19]); allgemein bekannt ist das häufige Eintreten von Tetanus oder Gasphlegmonen im Gefolge von mit Erde verunreinigter Wunden. Der Gehalt des Bodens an pathogenen Anaëroben ist um so größer, je mehr er mit tierischen oder menschlichen Darmentleerungen imprägniert (gedüngt) war, indem der Darm offenbar die eigentliche Heimstätte dieser Mikroben ist. Dass der Milzbrandbacillus sich jahrelang in den oberflächlichsten Bodenschichten halten kann, wird durch die Existenz der sog. »Milzbrandweiden« bewiesen, auf denen jedes Jahr (ohne irgend welche neue Infektion von außerhalb) sich Milzbrandfälle ereignen; in solchen endemischen Herden kommt der Milzbrandbacillus offenbar zum Wachstum und zur Sporulation; die notwendigen Bedingungen hierfür sind zeitweilige Ueberschwemmung des Gebiets und leicht-alkalische Reaktion (durch Kalkgehalt des Bodens). Milzbrandsporen können sich im trockenen Bodenstaub sehr lange lebensfähig halten; Fälle dieser Art sind von FRANK[20] und REMBOLD[21] in Futterkammern beobachtet; der erstere bietet ein besonderes Interesse, indem durch zufällige Verhältnisse die untersten (allein durch den Bodenstaub infizierten) Lagen der Futtervorräte nur von Zeit zu Zeit aufgewühlt und dem Futter beigemischt wurden, und auf diese Weise eine jahreszeitliche Disposition für Milzbrand vorgetäuscht wurde. — Positive Befunde von Typhusbazillen (im Boden einer Kaserne und eines Typhushauses, in Ackererde) wurde zuerst von TRYDE[22], MACÉ[23] und FÜLLES[24] berichtet; doch müssen diese früheren Befunde, nach dem damaligen mangelhaften Zustand der Kenntnis des Typhusbacillus, zweifelhaft erscheinen. Sicher festgestellt (auch mittelst der spezif. Serumreaktion) sind dagegen die Befunde von Typhusbazillen in Ackererde durch LÖSENER[25] und REMLINGER & SCHNEIDER[26]. — Andere Infektionserreger sind bisher im Boden nicht gefunden worden, was aber in Anbetracht der Konkurrenz der Saprophyten, die in geradezu ungeheurer Menge vorhanden sind, nicht Wunder nehmen kann. — Desto wichtiger sind, gegenüber diesen spärlichen Befunden über natürliches Vorkommen, die Untersuchungen über das Verhalten von pathogenen Mikroben bei experimenteller Einimpfung aufs Versuchsböden. In manchen Fällen wird sogar eine Vermehrung derselben in den oberflächlichen Schichten des Bodens zugegeben werden müssen, sofern gleichzeitig mit den pathogenen Bakterien reichliche Nährstoffe in den Boden gelangt sind (Imprägnierung des Bodens mit Milzbrandblut, Harn von Typhuskranken); bei solcher Versuchsanordnung, mit sterilisiertem Boden hat SCHRAKAMP[27] die Vermehrung der Milzbrandbazillen konstatieren können; vgl. auch oben über »Milzbrandweiden«. Solche Fälle werden aber in der Natur nur selten vorkommen; meistens wird entweder die Armut des Bodens an geeigneten Nährstoffen (von KOCH und PRAUSSNITZ an Versuchen mit sterilen Böden direkt nachgewiesen; [zit. nach FLÜGGES Mikroorganismen. I, 507]), oder die vitale Konkurrenz der Saprophyten kein Wachstum der pathogenen Keime aufkommen lassen. Auch die Imprägnierung des Bodens mit Abfallstoffen vermag hierfür keine besseren Bedingungen zu schaffen; im Gegenteil werden durch die inten-

siven Fäulnisprozesse die Saprophyten nur um so mächtiger konkurrieren. — Größer sind die Chancen für die Konservierung der pathogenen Bakterien im Boden. Das Milzbrandvirus sah Feltz[28] im Boden (der freien Luft und dem Regen ausgesetzt) noch nach 3 Jahren lebensfähig bleiben: doch trat vom 10. Monat ab eine deutliche Abschwächung ein. — Cholerabazillen halten sich im sterilisierten feuchten Boden lebensfähig (bis zu 174 Tagen) und vermögen sogar zu wuchern (Dempster[29], de Giaxa[30], Manfredi & Serafini[31]); in nicht-sterilisiertem Boden gehen sie nach einigen Tagen zu Grunde. — Die längste Lebensfähigkeit unter den sporenlosen Bakterien zeigt der Typhusbacillus; in nicht-steriler Erde 3 Monate nach de Blasi[32], Karlinski[33] und Rullmann[34]; über 5 Monate nach Uffelmann[35] und Grancher & Deschamps[36] (letzterer Fall aber unzuverlässig wegen ungenügender Identifizierung des Typhusbacillus!). Nach Karlinski halten sich Typhusbazillen aus Reinkultur im Boden länger als Typhusdejekte; auch ist die Lebensfähigkeit in den tieferen Schichten ($^1/_3$— 1 m) bedeutender als an der Oberfläche; beides erklärt sich durch die Konkurrenz der Saprophyten. In sterilisiertem Boden ist die Lebensfähigkeit des Typhusbacillus von noch weit längerer Dauer; es liegen Beobachtungen vor bis zu 11 Monaten (Robertson[37]), 15 Monaten (Martin[38]), 16 Monaten (Rullmann); bemerkenswert ist die Angabe Martins, dass der Typhusbacillus sich in stark verunreinigter Erde viel länger hält als in jungfräulichem Boden; auch Rullmann fand in sterilisierten Fehlböden den Typhusbacillus stets ein Jahr lang lebend. Diese außerordentlich lange Lebensfähigkeit in sterilem Boden ist deshalb von praktischem Interesse, weil es wohl vorkommen kann, dass Typhusbazillen zufällig einmal in tiefere, bakterienärmere Bodenschichten gelangen und hier, geschützt gegen die Konkurrenz der Saprophyten, sich lange lebend erhalten können. —

Nach Soyka[39] trägt der Boden auch dadurch zur Konservierung der Bakterien bei, dass er die Sporenbildung begünstigt; in der That findet in Milzbrandbouillonkultur, in Boden verteilt, die Sporenbildung etwas rascher statt als im Kulturgefäß; aber diese geringe Beschleunigung erklärt sich einfach durch vermehrten Luftzutritt, infolge der vergrößerten Oberfläche. Von manchen Seiten ist auch die Vermutung ausgesprochen worden, dass unter einem »spezifischen« Einfluss des Bodens Sporen auch bei solchen Arten erzeugt werden, bei denen sonst eine Sporenbildung, weder in künstlicher Kultur, noch im infizierten Organismus bekannt sei; doch ist das eine gänzlich unbewiesene Behauptung. — Für die langdauernde Konservierung nicht-sporogener Arten ist, außer dem Schutz gegen Austrocknung, auch wahrscheinlich die eigenartige Anordnung des in den oberflächlichen Schichten des Bodens enthaltenen Wassers von Bedeutung (Soyka); das Wasser umgiebt die einzelnen körnigen Elemente in Form dünner Lamellen; hierdurch kommt eine gewisse Fixierung der einzelnen Keime und ein ziemlich wirksamer Schutz gegen Ueberwucherung durch Saprophyten zustande.

2. Die tieferen Bodenschichten sind im normalen »gewachsenen« Boden keimfrei (C. Fränkel[40], Reimers[41], Proskauer, Wernicke & Schneider[41a], Fülles[24]); die Abnahme der Bakterienzahl (welche letztere in den oberflächlichen Schichten ganz ungeheure Werte erreicht) erfolgt meist ganz rapid, in einer Tiefe von etwa $1^1/_2$ m. Die Verhältnisse sind prinzipiell die gleichen in jungfräulichem und jahrhundertelang bewohnten Boden; nur liegt in letzterem die Grenzlinie zwischen bakterienhaltiger und bakterienfreier Zone etwas tiefer, und

ist auch nicht so häufig in der Tiefe absolute Sterilität zu beobachten. Letzteres Verhalten zeigt auch der Flussboden (Davids[42]). Selbst auf Rieselfeldern sind die meisten Proben aus 2 m Tiefe steril (Lösener[26b]). Vgl. auch über die Keimfreiheit des Grundwassers (S. 188). — Die entgegenstehenden Befunde von Beumer[43] und Maggiora[44], wonach noch in Tiefen bis 5 Meter reichlich Bakterien zu finden seien, beruhen möglicherweise auf Versuchsfehlern (Vermehrung der Bakterien innerhalb der Bodenproben während des Stehens im Laboratorium!) —

In sehr grobporigem Kies- und Schotterboden, sowie in rissigem Fels können freilich Bakterien leicht auch bis in tiefe Schichten eindringen (vgl. bei Grundwasser, S. 188); in dichtem Boden hingegen entfaltet schon eine meterdicke Schicht eine eminente filtrierende und bakterienzurückhaltende Kraft (v. Fodor[10]) zumal Hofmann[45] gezeigt hat, dass die Abwärtsbewegung der Bodenfeuchtigkeit zum Grundwasser außerordentlich langsam erfolgt und oft Monate bis Jahre braucht. Experimentelle Untersuchungen über Versickerung spezifischer Bakterien (in Kulturaufschwemmungen auf die Bodenoberfläche ausgegossen) haben ergeben, dass dieselben nicht über 50—60 cm tief eindringen (Grancher & Deschcamps[36], Würtz & Mosny[40]); nach de Blasi[32] sogar nur 20 cm tief. Nehmen wir aber auch an, dass durch irgend welche zufällige Momente pathogene Keime bis in größere Tiefen (unter 2 m) hinabgelangen, so würden sie hier meist schon deshalb nicht zu wuchern vermögen, weil die Temperatur zu niedrig ist; C. Fränkel (a. a. O.) brachte Kulturgläser in verschiedene Tiefen uud konstatierte, dass in 3 m Tiefe Milzbrandbazillen gar nicht mehr zum Wachstum gelangten, Cholerabazillen nur während der wärmsten Jahreszeit; Typhusbazillen hingegen zeigten noch kräftiges Wachstum. Im natürlichen Boden kommen als hindernde Momente aber noch der Nährstoffmangel und der außerordentlich hohe CO_2-Gehalt der Grundluft hinzu. Immerhin wäre für den Typhusbacillus eine langdauernde Konservierung und vielleicht sogar eine anfängliche Vermehrung denkbar; so würden sich dann die mehrfach beobachteten Typhuserkrankungen nach Aufgraben verseuchten Bodens erklären. Unter normalen Verhältnissen jedoch (ohne direkte Bloßlegung der tieferen, event. infizierten Bodenschichten und ohne Verbreitung durch infiziertes Grundwasser) könnte in der Tiefe des Bodens selbst die stärkste Wucherung pathogener Keime stattfinden, ohne dass dies für die auf der Bodenoberfläche lebenden Bewohner von irgend welcher praktisch-gesundheitlicher Bedeutung wäre. Die allfällig in die Tiefe des Bodens gelangten Keime können (nämlich abgesehen von den beiden soeben gekennzeichneten Wegen) auf keine Weise wieder an die Oberfläche des Bodens und in die atmosphärische Luft gelangen. Allerdings behauptete Soyka[39b] seinerzeit, dass kapillar aufsteigendes Grundwasser pathogene Bakterien binnen 1—2 Tagen um 20 cm. nach aufwärts zu transportieren vermöge, Nachprüfungen durch A. Pfeiffer[47] ergaben jedoch, dass durch die Kapillarität Bakterien höchstens bis 4—5 cm gehoben werden (de Blasi[32] bis 10 cm). Durch die Grundluft könnte noch weniger eine Aufwärtsbewegung der Bodenbakterien bewirkt werden, indem zahlreiche Versuche (Nägeli[2], Renk[48], A. Pfeiffer[57] Petri[49]) bewiesen, dass selbst starke Luftströme durch eine trockene Bodenschicht von nur wenigen Centimetern Dicke keine Keime hindurchzutreiben vermögen; um so viel weniger die langsamen Bewegungen der Grundluft in einer durchfeuchteten Bodenschicht von erheblicher Dicke. Auch die von Buchner[50] betonte Möglichkeit, — dass beim Sinken des

Wassers im Boden die zwischen den körnigen Elementen vorhandenen kapillaren Flüssigkeitslamellen platzen und dadurch Verspritzen und Bildung feinster Tröpfchen stattfindet, die dann in die freie Luft übergehen könnten, — mag höchstens für die oberflächlichste Schicht des Bodens einige Bedeutung haben, da die aus tieferen Teilen dergestalt freigewordenen Bläschen sofort durch den darüber liegenden Boden wieder zurückgehalten werden.

Fassen wir die Resultate der experimentellen Forschung über das Verhalten pathogener Keime im Boden zusammen, und zwar unter beständiger Vergegenwärtigung der Postulate der v. Pettenkoferschen Theorie, so ergiebt sich folgendes. Unter normalen Verhältnissen und in gut filtrierendem Boden gelangen die pathogenen Keime überhaupt nicht in die tieferen Bodenschichten hinab; sollte dies aber doch einmal der Fall sein, so würden sie in diesen Schichten, mangels geeigneter Nährstoffe und oft schon infolge der zu niedrigen Temperatur, nicht zu wuchern vermögen; endlich, sollte selbst dank ganz exzeptioneller Verhältnisse ein wirkliches Wachstum stattfinden, so könnten die Keime weder durch Grundluft noch durch kapillar gehobenes Wasser wieder an die Bodenoberfläche und gar erst in die freie Luft gelangen. In allen Punkten ist also das Verhalten der pathogenen Keime zu den tiefen Bodenschichten genau entgegengesetzt den Postulaten der v. Pettenkoferschen Theorie. — Die oberflächlichen Bodenschichten hingegen können sicherlich zuweilen eine Rolle in der Uebertragung von Infektionskrankheiten spielen, weil hier zahlreiche Infektionswege vom und zum Boden gegeben sind, und andererseits die Möglichkeit einer längeren Konservierung, bisweilen sogar eines gewissen Wachstums pathogener Keime besteht. Sogar eine gewisse Abhängigkeit von den Feuchtigkeitsverhältnissen des Bodens kann hier zugegeben werden, indem bei größerer Trockenheit leichter Verstäubung und Luftinfektion erfolgen wird. Die Rolle, die der Boden hierbei als Zwischenträger spielt, kann aber ebenso gut auch von anderen Medien unserer Umgebung übernommen werden (Trinkwasser, Nahrungsmittel, Wohnung, Gebrauchsgegenstände), vor denen der Boden höchstens in gewissen Fällen den Vorteil einer längeren Konservierung der Keime voraus haben mag; dafür aber werden die anderen Infektionswege, weil näherliegend und kürzer, sehr viel häufiger betreten werden. Nicht nur kann dem Boden keinerlei spezifische und unerlässliche Bedeutung für die Verbreitung irgend welcher Infektionskrankheit zugeschrieben werden, — sondern seine Wirksamkeit ist, wo sie überhaupt stattfindet, meist*) nur eine ganz sekundäre und steht an Bedeutung der anderer indirekter Infektionswege nach. —

Litteratur.

I. Historisches. — v. Pettenkofers Bodentheorie. — Kritik derselben. — [1] v. Pettenkofer, a) »Untersuchungen u. Beobachtungen üb. d. Verbreitungsart der Cholera«, München 1855; Archiv f. Hyg., Bd. 4, 5, 6; »Zum gegenwärtigen Stand der Cholerafrage«, München 1887. b) Münch. med. Wochenschr. 1892, 96. — [2] v. Nägeli, Die niederen Pilze, München 1877, p. 70. — [3] v. Pettenkofer, Zeitschr. f. Biologie, Bd. I. — [4] Soyka. Archiv f. Hyg., Bd. 6. — [5] Koch & Gaffky, Cholera-Bericht, Arb. Kais. Gesundh. Amt, Bd. 3, (1887). — [6] Flügge, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 122. — [7] C. Fränkel, Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 48. — [8] M. Kirchner, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, 928. 1892. — [9] Flügge, Grundriss d. Hygiene, 2. Aufl., Leipzig 1891, S. 529. — [10] v. Fodor, Hyg. Untersuchungen üb. Luft, Boden u. Wasser, Braunschweig 1881—82, II. Bd. — [11] Krüg-

---

*) Nur auf den sog. »Milzbrandweiden« (vgl. oben S. 183) ist die Bodenbeschaffenheit von ausschlaggebender Bedeutung.

KULA, Wien. med. Wochenschr., 1878, 1116. — [12] FLINZER, Typhus-Epidemie in Chemnitz, Berlin 1889. — [13] C. FRÄNKEL & PIEFKE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8.

II. Vorkommen und Verhalten pathogener Bakterien im Boden. [14] PASTEUR, Bulletin de l'acad. de méd., 1881. — [15] KOCH & GAFFKY, Mitteilungen Kais. Gesundheits-Amt, Bd. I. — [16] NICOLAIER, Deutsche med. Wochenschr. 1884. — [17] SANFELICE, Ann. dell' Istit. d'Igiene Roma, 1891, I, fasc. 4. — [18] HOUSTON, 27th Report of the Local Government Board, Suppl. — [19] LE DANTEC, Ann. Pasteur, 1892, 851. — [20] FRANK, Ztschr. f. Hyg., 1, 369. 1886. — [21] REMBOLD, ebd., 4, 498. — [22] TRYDE, Semaine médicale 1885. — [23] MACÉ, C. r. acad. d. sciences. Paris, tome 106. — [24] FÜLLES, Zeitschr. f. Hyg., 10. 234. — [25] LÖSENER, a) Arb. Kais. Ges. Amt, Bd. 11, Nr. 2; b) ebd. 12, 448. — [26] REMLINGER & SCHNEIDER, C. r. soc. biol. 1896, 803; Ann. Pasteur, 1897, 55. — [27] SCHRAKAMP, Archiv f. Hyg., Bd. 2. — [28] FELTZ, Arch. gén. de méd., 1886, 239. — [29] DEMPSTER, Brit. med. Journ., 1894, I, 1126. — [30] DE GIAXA, Centr. f. Bakt., I. Abt, 8. 269. (1890). — [31] MANFREDI & SERAFINI, Archiv f. Hyg., Bd. 11, 1. — [32] DE BLASI, Riforma medic., Octob. 1889. — [33] KARLINSKI, Arch. f. Hyg., Bd. 8, 302. — [34] RULLMANN, C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 321, 1901. — [35] UFFELMANN, ebd., Bd. 5, 1889. — [36] GRANCHER & DESCHAMPS, Arch. méd. expér. & anat. path., 1889, I, 5. — [37] ROBERTSON, Brit. med. Journ., 1898, I. 69; Arch. physiol. norm. et pathol., 1893, 33. — [38] S. MARTIN, Report of the med. Officer; Local Government Board, 1897; 1898, Suppl. p. 308. — [39] SOYKA, a) Fortschr. d. Med., 1886, 9; b) Prager med. Wochenschr. 1885, Nr. 28; Zeitschr. f. Hyg., 2. 96, 1887. — [40] C. FRÄNKEL, Ztschr. f. Hyg., Bd. 2, 521, 1887. — [41] REIMERS, ebd., Bd. 7. 307. — [41a] PROSKAUER, WERNICKE & SCHNEIDER, Zeitschr. f. Hyg., 11, 90. — [42] DAVIDS, Archiv f. Hyg., 24. 213. — [43] BEUMER, Deutsche med. Wochenschr., 1886. — [44] MAGGIORA, Giorn. della Reg. Accad. d. Med., 1887. — [45] HOFMANN, Archiv f. Hyg., Bd. 1, 273, Bd. 2, 145. — [46] WURTZ & MOSNY, Revue d'hygiène. tome XI. — [47] A. PFEIFFER, Zeitschr. f. Hyg., 1, Nr. 3. 1886; Repertor. d. analyt. Chemie. 1886, Nr. 1. — [48] RENK, Arch. f. Hyg., Bd. 4. — [49] PETRI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3. — [50] BUCHNER, Centralbl. f. d. med. Wiss., 1882.

T. Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien im Wasser.

I. Bakteriologisches Verhalten der verschiedenen in der Natur vorkommenden Wässer. Meteorwässer (Regen, Schnee, Hagel) sind, wenn direkt ohne Verunreinigung aufgefangen, entsprechend dem Verhalten der freien atmosphärischen Luft, fast stets frei von pathogenen Keimen, können jedoch zuweilen bedeutende Mengen von Saprophyten enthalten. In dem in Zisternen aufgefangenen Regenwasser kommt es häufig zu starker Bakterienvermehrung; durch Genuss solchen Wassers können sogar Verdauungsstörungen hervorgerufen werden (PRESTEL [1]).

Oberflächenwässer (Flüsse, Teiche, Seeen) sind, falls nicht ganz besondere Vorkehrungen zu ihrem Schutze getroffen werden (Thalsperren), stets der Möglichkeit von Infektionen ausgesetzt und daher unter allen Umständen als verdächtig zu bezeichnen und im rohen Zustand vom Genuss auszuschließen. Die Größe der Infektionsgefahr ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden und richtet sich sowohl nach der Natur und Menge der verunreinigenden Zuflüsse, als auch nach den besonderen Verhältnissen des betr. Gewässers. In letzterer Beziehung kommt zunächst die Wassermasse in Betracht; je größer dieselbe, desto größer natürlich auch die Verdünnung des infektiösen Materials und desto geringer die Chance einer Weiterverbreitung; daher ist das Wasser größerer Landseeen und vor allem das Meerwasser relativ sehr rein. Weiterhin spielt eine wichtige Rolle die in jedem Einzelfall wechselnde Gesamtheit jener Faktoren, die an der »Selbstreinigung« eines Gewässers beteiligt sind; so die Strömungsgeschwindigkeit und die bakterienfeindlichen Einwirkungen des Lichtes, sowie die Konkurrenz von saprophytischen

Wasserbakterien und grünen Wasserpflanzen. Ein und dasselbe Moment wirkt nicht immer in gleichem Sinne; so kann eine geringe Strömungsgeschwindigkeit einmal durch Sedimentierung das rasche Verschwinden der Bakterien aus dem Wasser begünstigen; ein anderes Mal bedingt dieselbe geringe Stromgeschwindigkeit örtliche Stagnationen, in denen sich die Keime längere Zeit ungestört lebensfähig erhalten können u. s. w. Es ist hier nicht der Ort, auf diese überaus komplexen und von Fall zu Fall wechselnden Verhältnisse der Selbstreinigung der Flüsse einzugehen; vgl. u. a. PETTENKOFER[2], LOEW[3], UFFELMANN[4], BOKORNY[5], KOENIG[6], KRUSE[7]. — Das einzige im Großen anwendbare Mittel, um das trotz der Infektionsgefahr in vielen Fällen unentbehrliche (weil durch nichts Besseres ersetzbare) Oberflächenwasser zum Genuss gebrauchsfähig zu machen, ist die Sandfiltration. Doch ist dieser Schutz nicht absolut; die Sandfilter bewirken zwar eine sehr erhebliche Keimverminderung, aber arbeiten nicht keimdicht und lassen (im künstlichen Versuch) Typhus- und Cholerabazillen durch (C. FRÄNKEL[8a]). Insbesondere ist dies der Fall bei unsachgemäßem Betrieb oder bei Störungen des Filterbetriebes (vgl. Bd. III, Allgemeine Prophylaxe); in der That ist es schon mehrfach gelungen, epidemische Ausbrüche von Typhus oder Cholera auf solche Unregelmäßigkeiten des Filterbetriebs zurückzuführen (R. KOCH[9], C. FRÄNKEL[8b], C. FRÄNKEL & PIEFKE[10], PROSKAUER[11]). —

Die bakteriologische Beschaffenheit des Grundwassers hängt zunächst ganz von der Beschaffenheit der filtrierenden Bodenschichten ab, die dasselbe auf seinem Wege von der Bodenfläche her passieren musste. Wie oben im Kapitel »Boden« dargelegt, sind in dichten gut filtrierendem die tieferen Schichten (unter 3—4 Meter) des Bodens und das in ihnen enthaltene Grundwasser fast stets keimfrei. Selbst inmitten großer Städte, in einem seit Jahrhunderten als Wohnstätte benutzten Boden, fanden C. FRÄNKEL[8c] (in Berlin) und M. NEISSER[12] (in Breslau) das Grundwasser vollständig steril; (zwecks direkten experimentellen Nachweises muss das Brunnenrohr vorher sterilisiert werden, am einfachsten durch Dampf, um die bei der Anlage des Brunnens von der Bodenoberfläche her eingedrungenen Bakterien auszuschalten). In gleichem Sinne sprach schon die früher mehrfach gemachte Erfahrung, dass bei den meisten Brunnen (besonders bei solchen, die gegen äußere Infektion geschützt sind) nach längerem Abpumpen eine immer fortschreitende Abnahme des Bakteriengehalts eintritt (ROTH[13], BOLTON[14], HERAEUS[15]), indem dann an Stelle des bakterienhaltigen Wassers des Brunnenschachts das keimfreie Grundwasser tritt. — Brunnen in aufgeschüttetem oder häufig aufgewühltem Terrain sind natürlich nicht keimfrei; Beispiel von Typhusverbreitung unter solchen Zuständen bei LÖFFLER[26] (S. 604). Nicht immer ist nun aber die Filtrationskraft der oberen Bodenschichten ausreichend; z. B. in zerklüftetem Fels, in lockerem Kreideboden u. s. w.; in solchen Fällen ist dann das Grundwasser keimhaltig. Beispiele hierfür bieten die Beobachtungen von HAEGLER[16], THOINOT[17], v. CHOMSKI[18]; mehrfach wurde konstatiert, dass nach starken Regengüssen oder nach Berieselung des überlagernden Terrains der Bakteriengehalt des Grundwassers zunahm oder ein vorher steriles Grundwasser plötzlich bakterienhaltig wurde; ganz direkt ist in neuerer Zeit das Vorhandensein eines ungehinderten Durchsickerns von der Bodenoberfläche her durch Versuche mit Fluoresceïn (HANRIOT[19], TRILLAT[20]) oder mit Prodigiosus-Aufschwemmung (PFUHL[21a]) erwiesen. Häufig ist auch ein Transport von Keimen in horizontaler Richtung, der Strömung des Grundwassers folgend,

und zuweilen sogar auf weite Entfernungen, beobachtet, so von PFUHL[21b] (der schon bei einer durch Abpumpen erzeugten Spiegelabsenkung von nur 20 cm eine Fortführung der Keime um 8 m. binnen 1 Stunde konstatierte), sowie von ABBA, ORLANDI & RONDELLI[22] (Transport um 200 Meter beobachtet!). Ganz besonders leicht scheint ein solcher horizontaler Transport von Keimen bei Hochwasser, aus dem gestauten Fluss in das benachbarte Grundwasser einzutreten (SCHILL & RENK[23], HAMMERL[24], KRUSE[25a]). Ferner erklären sich in dieser Weise die bisweilen erhobenen positiven Befunde reichlichen Gehalts an Bakterien (und sogar an kleinen Wassertieren, Flohkrebsen u. s. w.) im Wasser artesischer Brunnen (cf. LÖFFLER[26], S. 604; GÄRTNER[27a]), indem solche häufig in offener unterirdischer Verbindung mit Wasser stehen, das vor Infektion gar nicht oder sehr ungenügend geschützt ist. —

Endlich kann auch ein an sich vollkommen keimfreies Grundwasser am Orte der Entnahme selbst accidentell, durch von außen von der Bodenoberfläche in das Wasser gelangende pathogene Bakterien verunreinigt sein.

Besonders leicht kommt dies zustande bei nicht ganz tadellos konstruierten Kesselbrunnen (PLAGGE & PROSKAUER[28]); häufig beobachtet man, dass die Deckung des Brunnenschachtes in sehr ungenügender Weise ausgeführt ist, (lose aufliegender schadhafter Holzdeckel u. s. w.), und dass Spalten und Ritze existieren, durch welche Verunreinigungen leicht in den Brunnenschacht hinabgelangen können, ja dass sogar absichtlich die Einrichtung getroffen ist, das überschüssige Wasser wieder in den Brunnenkessel zurücklaufen zu lassen; kommt dann noch dazu, dass der Brunnen, wie so oft, an der tiefsten Stelle eines schmutzigen Hofes liegt, so dass alle Unreinigkeiten in der Richtung nach dem Brunnen zu gespült werden, dass ferner vielleicht die schmutzige Wäsche am Brunnen selbst gereinigt wird, so darf es nicht überraschen, wenn Brunneninfektionen so häufig vorkommen. Auch bei tadelloser Deckung des Brunnens kann immer noch eine Infektion zustande kommen von seiten der Wände des Brunnenschachtes; wenn letztere besonders in ihren oberen Teilen ungenügend gegen das seitliche Erdreich abgedichtet sind, und wenn in der Nähe des Brunnens Infektionsherde vorhanden sind (z. B. Abtrittsgruben oder Misthaufen oft nur wenige Meter entfernt!) oder häufig Schmutzwässer ausgegossen werden, so können pathogene Bakterien gelegentlich bis an die undichten Wände des Brunnenschachtes durchsickern und von da mit Rinnsalen (letztere oft mit bloßem Auge sichtbar) entlang der Brunnenwand ins Wasser hinabgelangen; besonders wird dies bei stärkeren Regengüssen der Fall sein. Endlich werden manchmal vielleicht auch Tiere (Ratten, Würmer, im Orient besonders große Schaben, die massenhaft in den Abtrittsgruben hausen) einen direkten Transport von Infektionserregern, selbst auf weitere Entfernungen, veranlassen. — Gegen alle diese dem Kesselbrunnen drohenden Infektionsgelegenheiten von der Bodenoberfläche her sind die eisernen Röhrenbrunnen, die sog. »Abyssinier« vollkommen geschützt. Dagegen enthalten auch sie, ebenso wie die Kesselbrunnen, meist eine größere oder geringere Anzahl von Saprophyten; diese »normale Bakterienvegetation« stammt aus den bei der Anlage (Erbohrung) des Brunnens von der Bodenfläche her mit Erde u. s. w. hinabgelangten Keimen, die sich nachträglich vermehren, oft in Form eines Belages der Brunnenröhre und den Wänden des Brunnenschachtes anhaften und sogar eine gewisse Strecke weit in das umliegende Erdreich hineinwuchern. Die beständige Vermehrung der Keime, die im Brunnenwasser stattfindet, kommt deshalb nicht zur Anschauung, weil gleichzeitig ein großer Teil der Bakterien sich absetzt: durch Aufrühren des Schlammes wird daher die Keimzahl im Brunnenwasser sehr vermehrt (RUBNER[29]).

Aus dem Gesagten ergeben sich ohne weiteres die richtigen Grundsätze für die hygienische Untersuchung und Beurteilung von Brunnen. Die Zahl der Keime (Zusammenstellung zahlreicher bakteriologischer Wasseranalysen siehe in TIEMANN-GÄRTNER-WALTERS »Handbuch der Untersuchung und Beurteilung der Wässer«. Braunschweig 1895. 4. Aufl.) giebt keinen richtigen Maßstab, indem es sich einmal vielleicht um massenhafte unschuldige Saprophyten in einem gegen Infektion gänzlich geschützten Brunnen handelt, während ein anderes Mal unter einer relativ geringen Keimzahl Krankheitserreger vorhanden sein können. Auch die Zahl der vorhandenen Bakterienarten (MIGULA[30]) und das Ueberwiegen verflüssigender Kolonieen, — Momente, auf die man früher gewissen Wert zu legen glaubte, — sind gänzlich belanglos. Neuerdings glaubte man in dem Nachweis von »Fäkalbakterien« (Bact. coli, Gärungs- und Fäulniserreger) den Beweis für eine Verunreinigung mit menschlichen Dejekten erbringen zu können (SCHARDINGER[31], MAUL[32]); doch auch dieses Kriterium ist nicht stichhaltig, da Bact. coli (und sogar virulente Arten desselben) nachweislich in vielen Brunnen- und Quellwässern vorkommen, die von jeder Verunreinigung durch Fäkalien sicher frei sind (V. FREUDENREICH[33], MORONI[34], WEISSENFELD[35]). — Ein absolut sicheres Kriterium für die Infektiosität eines Wassers ist natürlich der gelungene Nachweis spezifischer Krankheitserreger (Cholera- und Typhusbazillen u. s. w.), doch nur bei positivem, nicht bei negativem Ausfall der Untersuchung; denn dieser Nachweis ist meist mit großen Schwierigkeiten verknüpft und gelingt daher nur in den seltensten Fällen; auch ist die Haltbarkeit vieler pathogener Keime im Wasser nur eine begrenzte, und können dieselben also zur Zeit der Untersuchung schon längst wieder aus dem Wasser verschwunden sein. Für den praktischen Hygieniker ist es aber von Wichtigkeit, nicht nur die Beschaffenheit eines Brunnenwassers in einem gegebenen Zeitpunkt zu kennen, sondern vor allem die Frage zu beantworten, ob das Wasser dauernd vor Infektion geschützt ist, oder auf welchem Wege und unter welchen Umständen etwa eine solche zu fürchten wäre. Dies aber kann nur durch eine sorgfältige Lokalinspektion der Brunnenanlage geschehen. Auf den ausschlaggebenden Wert dieser Methode der Beurteilung, gegenüber der die bakteriologische und erst recht die früher so beliebte chemische Untersuchung durchaus in den Hintergrund treten, hat besonders FLÜGGE[36] mit Nachdruck hingewiesen; vgl. auch über Grundsätze der Wasserbeurteilung KRUSE[25b] und GÄRTNER[26].

II. Epidemiologische Beziehungen des Wassers zu Infektionskrankheiten und Befunde von spezifischen Krankheitserregern im Wasser. Die Infektion des Menschen (und der Haustiere) von verseuchtem Wasser aus kommt meist durch Trinkwasser zu Stande (Gastro-Intestinal-Katarrhe, Cholera, Typhus, Dysenterie, Milzbrand bei Tieren); ferner durch Badewasser, sei es durch direkten Kontakt (trachomartige Augenentzündung FEHR[37]) oder dadurch, dass unbemerkt kleine Wassermengen in den Mund gelangen (WEILsche Krankheit); endlich auf indirektem Wege durch Waschen von Nahrungsmitteln mit infiziertem Wasser (vgl. S. 202, 205). Litteratur über Erzeugung von Gastrointestinalkatarrhen bei LÖFFLER[26i] (S. 616 f.); namentlich Kinder in den ersten Lebensjahren erleiden durch mangelhaft filtriertes Flusswasser Verdauungsstörungen (REINCKE[38], MEINERT[39]). Als Erreger ist in einem

Falle (LARTIGAN[40]) der Bac. pyocyaneus nachgewiesen; BONJEAN[41] fand denselben bei 2000 Untersuchungen von Fluss- und Brunnenwasser in 5% der Fälle und in virulentem Zustand. Ferner könnten hierfür Staphylo- und Streptokokken in Betracht kommen; letztere bisher nur einmal von LANDMANN[42] nachgewiesen, erstere öfters gefunden (MACÉ[43], TILS[44], ULLMANN[45]), von letzterem Autor auch im Regenwasser (jedoch nur in den ersten, mit Staub reich beladenen Regentropfen). Ferner gehört hierher die durch einen choleraähnlichen Wasservibrio verursachte Lissaboner Epidemie (CAMARA, PESTANA & BETTENCOURT[46]). Bei der WEILschen Krankheit gelang es JAEGER[47a], den Erreger im Flusswasser nachzuweisen; die Keime waren in den Fluss durch die Kadaver der an einer (durch den gleichen Proteus verursachten) Geflügelseuche verendeten Hühner gelangt. — Bei der Cholera ist das Wasser als der wichtigste Infektionsträger, insbesondere für plötzliche explosionsartige Ausbrüche derselben, durch zahlreiche Untersuchungen erkannt, und häufig ist auch der Nachweis des Choleravibrio im Wasser in völlig einwandfreier Weise gelungen; zum ersten Male von KOCH[48] selbst im Wasser eines verseuchten indischen Tanks, später im Flusswasser von Altona und Nietleben, ferner u. a. von NICATI & RIETSCH[49] im Wasser des Hafens von Marseille, von LUBARSCH[50] im Kielraumwasser; betr. Befunde im Flusswasser vgl. C. FRÄNKEL[51], MÜLLER[52], SCHULZE & FREYER[53], WALLICHS[54], DUNBAR[55], »Bericht d. Kais. Gesundheitsamts über das Auftreten der Cholera im Deutschen Reiche 1893«[56]. Betr. der häufig gefundenen choleraähnlichen Vibrionen und ihre sichere Unterscheidung vom echten Choleravibrio vgl. Bd. II. Kapitel »Choleravibrio«. — Viel seltener sind die Fälle, in denen Typhusbazillen im Wasser in wirklich einwandfreier Weise nachgewiesen wurden; seit Entdeckung der spezifischen Serumreaktion R. PFEIFFERS sind nur vier absolut sichere Fälle bekannt, in denen die gefundenen Bazillen in allen Punkten (incl. Serumreaktion) dem Typhusbacillus gleichen (LÖSENER[57], GENERSICH[58], KÜBLER & NEUFELD[59], B. FISCHER & FLATAU[60]). Die älteren Angaben (vollständige Litteraturangaben bei LÖSENER[57]) sind mit großer Reserve zu beurteilen, da die damals bekannten Unterscheidungsmerkmale zur sicheren Diagnose des Typhusbacillus, so wie sie heute gefordert wird, nicht genügten; immerhin verdienen einige der älteren Angaben auch heute noch Vertrauen, so die Fälle von MOERS[61], v. FODOR[62], KAMEN[63], SCHILD[64], JAEGER[47b]. Andererseits muss hervorgehoben werden, dass in vielen Fällen geübte Untersucher durchaus negative Ergebnisse hatten (vgl. z. B. R. PFEIFFER[64a], PFUHL[21c], BANTI[65], WEYLAND[66], CASSEDEBAT[67]); letztere beide Autoren, sowie KISTER[67a] fanden in dem betr. infektionsverdächtigen Wasser dafür Bazillen, die dem Typhusbacillus ganz außerordentlich ähnlich waren, sich aber doch mit Sicherheit von ihm unterscheiden ließen; eine Mahnung mehr gegen voreilige positive Deutungen nicht ganz sichergestellter Befunde! — Der Bac. enteritid. sporogenes, der zu gewissen Verdauungsstörungen in ätiologischer Beziehung steht, ist öfters in verunreinigtem Wasser nachgewiesen (KLEIN[68]). Tuberkelbazillen sind von ABBA[69] im Weihwasser gefunden. — Eine pathogene Abart des Bac. Friedländer wurde von NICOLLE & HÉBERT[70] aus Seineschlamm gezüchtet. — Milzbrandbazillen sind einmal im Schlamm eines Brunnens (in Russland) nachgewiesen, dessen Wasser die Ansteckung einer Hammelheerde bewirkt hatte (DIATROPTOFF[71]). — Hühnercholerabazillen sind in einem Bache, in dessen Umgebung eine Hühnerepizootie entstanden

war, von Ott[72] nachgewiesen, doch muss nach dem durchaus negativen Ausfall der Schönwertschen[73] Versuche mit natürlichem Infektionsmodus (wobei das gleiche Wasser bei subkutaner Verimpfung sich drei Wochen lang infektiös zeigte!) es zweifelhaft erscheinen, ob das Trinkwasser als Infektionsträger hierbei eine Rolle spielt. — Bakterielle, oft seuchenartig auftretende Krankheiten wasserbewohnender Tiere sind mehrfach beschrieben: Ernsts[74] Frühlingsseuche der Frösche, Fischseuchen von Charrin[74a], Emmerich, Weibel[75] und Sieber[76], Krebsseuchen (v. Gerl[77]). — Pathogene Anaëroben (Bac. tetani und oedemat. malign.) sind mehrfach im Schlamm aufgefunden worden (Lortet[78]).

III. Verhalten, Lebensfähigkeit und Absterben pathogener Bakterien im Wasser. Eine **Vermehrung** der im Wasser befindlichen pathogenen Keime kann in den meisten Fällen nicht eintreten, teils wegen der allzu weitgehenden Verdünnung der Nährstoffe (Typhusbazillen bedürfen nach Bolton[14] wenigstens 67 mg, Cholerabazillen wenigstens 400 mg organischer eiweißartiger Nährstoffe im Liter!), teils wegen der schädigenden Einwirkung des Lichtes und der Konkurrenz der Wasserbakterien. Letztere sind ihrem besonderen Medium in so vortrefflicher Weise angepasst, dass sie selbst die in destilliertem Wasser enthaltenen Spuren organischer Stoffe auszunützen und zu enormer Wucherung zu gelangen vermögen. Trotzdem kann unter Umständen Vermehrung eintreten (so z. B. beim Choleravibrio in den Gewässern seiner endemischen Heimat, in Indien); für solche Fälle ist zu bedenken, dass in einem infizierten Wasser, auch wenn seine Gesamtmasse zu arm an Nährstoff ist, doch an bestimmten Stellen, z. B. an suspendierten Teilen, abgestorbenen Pflanzen u. dgl., in der unmittelbaren Nähe der Einmündung von Abwässern, genügende Ernährungsbedingungen und gleichzeitig ein gewisser Schutz gegen schädigende äußere Einwirkungen vorhanden sein kann (Koch & Gaffky, S. 287).

Viel häufiger als für die Vermehrung sind die Bedingungen für längere **Konservierung** gegeben. Für das Verständnis der hierbei in Betracht kommenden, oft sehr komplizierten Verhältnisse, und zur Erklärung der oft außerordentlich divergierenden Angaben verschiedener Versuchsreihen ist das Studium der mit destilliertem Wasser angestellten Versuche unumgänglich.

Reines destilliertes Wasser (und ebenso reine physiologische Kochsalzlösung) hat eine energische baktericide Wirkung (Ficker[79]), falls die Bakterien allein (ohne Mitübertragung von Nährbodenteilchen) und nicht in zu großer Menge dem Wasser zugesetzt wurden. In diesem Falle ist, bei Einsaat von Cholerabazillen, der größte Teil der Einsaat schon nach 1 Stunde abgestorben; Absterben sämtlicher Individuen wird selbst bei einer Einsaat von 60000 bis 400000 Keimen pro Kubikcentimeter ausnahmslos zwischen 2 und 3 Tagen, meist aber schon nach 1 Tag, konstatiert. In dichteren Aufschwemmungen (ca. 10 Millionen Individuen per Kubikcentimeter) halten sich die Cholerabazillen wochenlang, bei sehr starker Einsaat (40 bis 60 Millionen Individuen per Kubikcentimeter) sogar über 7 Monate. In solchen Fällen folgt sogar dem in den ersten Tagen beobachteten Absterben zahlreicher Individuen (Auslese!) eine erneute starke Vermehrung (oft über die Ziffer der Einsaat hinaus), die erst später einer allmählichen Abnahme der Keimzahl Platz macht. In gleicher Weise konservierend wirkt auch die Mitübertragung geringer Mengen

von Nährmaterial. Selbst die minimalen Mengen verschiedener Substanzen, die das destillierte Wasser beim Stehen in Glasgefäßen aus der Wandung der letzteren aufnimmt, können eine schützende Wirkung ausüben; daher ist die Art des verwendeten Glases für das Resultat von Bedeutung; z. B. hat destilliertes Wasser, welches in Gefäßen aus dem sehr schwer angreifbaren Jenaer Glas stand, eine höhere baktericide Kraft als solches, das in gewöhnlichen Glasgefäßen aufbewahrt wurde. Aus dem gleichen Grunde steigert auch vorheriges längeres Kochen des Wassers seine konservierende Wirkung, indem beim Kochen mehr Stoffe aus der Glaswand ins Wasser übergehen. Auf der anderen Seite können geringste Mengen von Metall, die das Wasser z. B. aus der Leitung aufgenommen hat, schon deutlich stärkere baktericide Wirkungen entfalten. Diese zuerst durch v. NÄGELI[80] entdeckten »oligodynamischen Wirkungen« sind gleichfalls von FICKER an Cholerabazillen sehr eingehend geprüft worden. Es zeigte sich, dass Leitungswasser, welches 10 Stunden lang in der Hausleitung gestanden hatte (Hahn nicht geöffnet!) eine viel stärkere bactericide Wirkung äußerte als »gelaufenes« Wasser; in ersterem, oligodynamisch wirkenden Wasser waren Cholerabazillen (selbst bei einer Einsaat von 20 Millionen Individuen pro Kubikcentimeter), schon nach 2 Stunden fast sämtlich, und nach 4 Stunden ausnahmslos abgestorben, während im gewöhnlichen Leitungswasser (besonders bei Versuchen mit sterilisierten Wässern) nur eine langsame Abnahme der Keimzahl stattgefunden hatte. Es existiert sogar eine deutliche Nachwirkung von seiten der Wandung von Gläsern, in denen äußerst verdünnte Kupferlösung (1 : 50 Millionen) aufbewahrt worden war, und die (nach mehrmaliger energischer Spülung!) aufs neue mit reinem destillierten Wasser gefüllt werden; dieses letztere Wasser erhält deutlich stärkere baktericide Wirkung als vorher. — Ferner hat das Alter der Kultur einen wichtigen Einfluss; eine jüngere (20stündige) Kultur (besonders solche von geringer Virulenz) ist viel widerstandsfähiger als eine ältere (5tägige): dies beruht darauf, dass die osmotischen Störungen, die ja neben dem Nährstoffmangel das wichtigste bakterienfeindliche Moment im destillierten Wasser darstellen, bei jüngeren Bakterienzellen (infolge der größeren Turgorkraft) weit besser ertragen werden als bei älteren. Auch die individuelle Charakteristik des Kulturstamms ist von Bedeutung; einen frisch aus dem Körper isolierten Typhusstamm sah JORDAN[81] im Wasser länger lebensfähig bleiben als eine lange Zeit fortgezüchtete Laboratoriumskultur. Desgleichen ist eine gewisse Angewöhnung möglich (P. FRANKLAND[82]); eine Typhuskultur, die längere Zeit auf mehr und mehr verdünnten Medien gezüchtet worden war, zeigte bei Uebertragung in Wasser eine viel längere Lebensfähigkeit als eine direkt von dem herkömmlichen festen Nährsubstrat abgeimpfte Kultur. — Wenn schon in Versuchen mit destilliertem sterilen Wasser so zahlreiche und scheinbar ganz unscheinbare Umstände das Resultat in ganz wesentlicher Weise modifizieren können, so wird dies noch viel mehr der Fall sein bei Versuchen mit Brunnen- und Flusswasser. Hier treten noch zwei bestimmende Momente hinzu: der Gehalt an gelösten Stoffen, die ihrer verschiedenen chemischen Natur nach wieder im Einzelfall von sehr verschiedener Wirkung sein können, und die Konkurrenz der Wasserbakterien. Was zunächst das Verhältnis zwischen der Menge gelöster Stoffe und dem Gehalt eines Wassers an Saprophyten angeht, so lässt sich (nach TIEMANN-WALTER-GÄRTNERS Handbuch, S. 560) im allgemeinen ein gewisser Parallelismus nicht verkennen; doch ist derselbe für die Verhältnisse der praktischen Begutachtung völlig unverwertbar, und kann man im Einzelfall nie aus dem chemischen Verhalten auf die Keimzahl schließen, und natürlich noch viel weniger auf die Arten der vorhandenen Bakterien. Manche

Untersucher (Heraeus[15]) vermissten jeden Zusammenhang zwischen chemischem und bakteriologischem Verhalten. Dagegen ist es zweifellos, dass neue Zufuhr, selbst sehr geringer Mengen von Nährmaterial, eine bedeutende und zuweilen langandauernde Steigerung des Keimgehalts bedingt (Rubner[83]); auch beruht hierauf wohl (Brödtler[84]), durch Aufnahme gelöster Stoffe aus der Wandung der Glasgefäße, die so schwierig zu erklärende Vermehrung der Keime in Wasserproben beim Stehenlassen, — im Gegensatz zu den natürlichen Wasseransammlungen (Seeen, Flüsse u. s. w.), in denen der Keimgehalt konstant bleibt. Unter den gelösten Stoffen üben die Salze auf den Choleravibrio entschieden einen begünstigenden Einfluss aus, selbst in Mengen bis 1% NaCl (Maschek[85], Aufrecht[86], Trenkmann[87]); es ist sogar recht wohl möglich, dass der hohe Salzgehalt des Elbwassers seiner Zeit bei der Hamburger Choleraepidemie in dieser Beziehung eine Rolle gespielt hat. Der Typhusbacillus wird nur durch sehr kleine Kochsalzmengen begünstigt; größere Mengen (schon 1%) wirken ungünstig. Das Verhältnis der »organischen Verunreinigungen« des Wassers zu den pathogenen Keimen gestaltet sich sehr wechselnd und kompliziert; beim Vergleich der Versuchsresultate verschiedener Autoren kann man öfters für denselben Bacillus konstatieren, dass er einmal z. B. in besonders reinem Quellwasser schnell abstarb und dafür in verunreinigtem Flusswasser lange Zeit lebte — während ein anderer Forscher gerade das umgekehrte Verhalten findet. Die Rolle der organischen Verunreinigungen kann offenbar eine zweifache sein; entweder können sie als Nährstoffe für die Bakterien dienen und sind dann offenbar begünstigend; oder es handelt sich um regressive Stoffwechselprodukte von Saprophyten, und dann werden die im Wasser vorhandenen pathogenen Keime direkt geschädigt.

Belege für den ersteren Fall geben Bolton[14] für den Typhusbacillus, Klett[88] und Gamaleia[89] für den Choleravibrio; letzterer Forscher fand besonders Tyrosin und Pankreassaft von begünstigendem Einfluss auf Cholerabazillen im Wasser, — Substanzen, die (weil in den Faeces enthalten), bei der natürlichen Infektion eine Rolle spielen mögen. Ein treffendes Beispiel für die schädigende Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte liefert Frankland[82]; der Typhusbacillus war (bei 19°) in reinem Tiefbrunnenwasser 33 Tage lebensfähig, in rohem Themsewasser nur 20—27 Tage; wurde aber das Themsewasser gekocht und dann mit kleinen Mengen Rohwassers reinfiziert, so blieb der Typhusbacillus darin 34—41 Tage lebensfähig, trotz der gleichzeitig stattfindenden außerordentlich starken Vermehrung der Wasserbakterien. — Ganz allgemein zeigt sich die schädigende Wirkung der Konkurrenz der Wasserbakterien in der Thatsache, dass pathogene Keime in sterilisiertem (bezw. filtrierten) Wasser viel länger lebensfähig bleiben als in Rohwasser; die Thatsache ist nicht ohne praktische Bedeutung, z. B. mit Berücksichtigung der Möglichkeit einer Infektion eines Reinwasser-Reservoirs bei Filteranlagen.

In der Natur spielen außerdem noch die folgenden Momente mit. Die Rolle der Temperatur lässt sich ebenso wenig in einfacher Weise formulieren, wie die der chemischen Beschaffenheit. Bruttemperatur (und überhaupt oberhalb 20°) kann einerseits bei Anwesenheit reichlichen organischen Materials und Fehlen störender saprophytischer Konkurrenz eine gewisse Wucherung der pathogenen Keime zulassen (vgl. insbesondere in der Tabelle beim Milzbrandbacillus!); andererseits können in sehr reinen, gehaltarmen Wässern die schädigenden Einflüsse des Hungers und der osmotischen Störungen bei 37° gerade viel verschärfter sich geltend machen, als im Zustand latenten Lebens bei niedrigeren Tem-

peraturen. Vergleich zwischen Zimmer- und Brunnentemperatur (20 bezw. 0—10°) lässt erstere als vorteilhafter, insbesondere für die Konservierung von Typhus- und Cholerabazillen erscheinen.

Das Licht übt einen starken bakterienfeindlichen Einfluss aus, insbesondere in den oberflächlichen Schichten; (Näheres über Lichtwirkung auf pathogene Keime in Bd. III, »Desinfektionslehre«). Die Bewegung des Wassers ist gleichfalls von Bedeutung; DI MATTEI & STAGNITTA[90] brachten pathogene Keime, an Seidenfädchen haftend, in strömendes Leitungswasser und fanden hierbei stets geringere Lebensdauer als im stagnierenden Wasser. Auch vermag die Sedimentierung in ruhendem Wasser (von EMMERICH[91] für Milzbrandsporen direkt nachgewiesen), die pathogenen Keime relativ rasch den oben genannten schädlichen Einwirkungen des Wassers zu entziehen; im abgesetzten Schlamme sind die Keime dann einer weit längeren Lebensdauer fähig (DIATROPTOFF[71], WERNICKE[92]). Endlich werden die in den natürlichen Wasseransammlungen vorhandenen höheren Pflanzen und Tiere gleichfalls nicht ohne Einfluss sein; die Versuche WERNICKES[92] und HOEBERS[93] über die Lebensdauer von Choleravibrionen in Aquarien sind daher von ganz besonderem praktischen Werte, indem hier die natürlichen Bedingungen in jeder Beziehung treu nachgebildet sind; HOEBER konnte nur eine Lebensdauer von einer Woche konstatieren, WERNICKE hingegen eine solche von 3 Monaten, wobei einige Male die Pflanzenteile und ganz besonders regelmäßig der Bodenschlamm erheblich höhere Werte aufwiesen, als das freie Wasser. — Neben allen diesen verschiedenen Versuchsbedingungen wird aber auch die zum Nachweis der pathogenen Keime angewandte Methode für den Ausfall des Resultates von Bedeutung sein; so erklärt sich wohl die relativ größere Häufigkeit positiver Befunde und die längere Lebensdauer beim Choleravibrio, in Vergleich mit dem (sonst widerstandsfähigeren) Typhusbacillus, aus der Thatsache, dass zum Nachweis selbst ganz vereinzelter Choleravibrionen ein sehr wirksameres Anreicherungsverfahren (Peptonwasserkultur) vorhanden ist, während uns ein solches für den Typhusbacillus leider nicht zu Gebote steht. Von mehreren Autoren (STRAUS & DUBARRY[94], KRUSE[25b]) ist auf die Notwendigkeit hingewiesen, möglichst große Mengen des Wassers zur Untersuchung zu verwenden; je nach der Quantität der untersuchten Wasserprobe können die Resultate, besonders bei vereinzelten Keimen, ganz verschieden ausfallen. — Im folgenden ist eine tabellarische Zusammenstellung der experimentellen Resultate über die Lebensdauer verschiedener pathogener Keime in verschiedenen Wässern gegeben. Praktisch wichtig ist besonders, dass unter durchaus natürlichen Versuchsbedingungen, Cholerabazillen bis zu 3 Monaten, Typhusbazillen bis zu 4 Wochen im Wasser lebensfähig bleiben können. Die relativ kurze Zeitdauer, während welcher der Typhusbacillus (für unsere heutigen Methoden!) im Wasser nachweisbar bleibt, bedingt wahrscheinlich, — im Verein mit der langen Inkubationszeit des Typhus —, dass der positive Nachweis des Typhuserregers im Wasser so sehr selten gelingt; wenn sich der Verdacht auf ein Wasser gelenkt hat, ist es zum bakteriologischen Typhusnachweis eben meistens schon zu spät.

Tabellarische Zusammenstellung der Versuchsresultate über Verhalten pathogener im Wasser.

Bakterienart	Steriles destilliertes Wasser	Steriles Quell- und Brunnenwasser	Steriles bezw. nur filtriertes Flusswasser	Rohes Quell- und Brunnenwasser	Rohes Fl Teichv
Cholera-vibrio	Ficker[79], bactericide Wirkung des destill. Wassers. — Oligodynamische Wirkungen.— Günstiger Einfluss kleinster Nährstoffmengen. Maschek[85], günstiger Einfluss kleiner Mengen von NaCl	Wolffhügel & Riedel[95], desgl. Frankland[96] finden nach anfänglicher Verminderung dann vorübergehende Zunahme, hiernach definitive allmähliche Abnahme. A. Pfeiffer[97], Lebensdauer länger als 7 Monate. Hochstetter[98], begünstigender Einfluss geringster Nährstoffmengen; Lebensdauer über 1 Jahr.	Karlinski[99 a], bei 8° im keimarmen Leitungswasser nach 3 bis 4 Tagen abgestorben. Babes[100], im Berliner Leitungswasser 7 Tage lebend.	Kraus[101], bei 10,5° in 3 Wasserproben nach 24 Std. verschwunden. Gärtner[102], dito bei 11,5°. Bobrow[103], bei 2° nach 10—15 Std. starke Abnahme, nach 34—39 Std. Verschwinden. Heider[104], bei 6—11° 5—7 Tage lebend. R. Koch[105 a], bis 30 Tage nachweisbar. — [105 b], in einem Falle natürlichen Vorkommens (Brunnen in Altona), bei 3—5°, noch nach 18 Tagen nachweisbar. Kruse[25 b], verschiedene Werte, von 1 bis 10 Wochen; bei 8° weniger günstig als bei 22°; Lebensdauer von der Größe d. Einsaat abhängig. Trenkmann[87], bei Anwesenheit von Na_2S und NaCl bei 22° starke Vermehrung d. Cholerabaz. Gamaleia[89], nur in einem (auch chemisch stark verunreinigten) Brunnen. Vermehrung binnen der ersten 3 Tage. — Stets Begünstigung durch Pankreassaft u. Tyrosin.	Cunningha Tanks au bis 4 Tag Wolffhüg del[95]*, Choleraba nach 20 T Uffelman schiedene bis 6 Tag reinigtem über 20 T lativ rein Dunbar[55b] nur bis zu bei 20° u zum 16. T Wernicke ter natür dingunge Monatenl besond. in Hoeber[93], gleichen anordnun ——— * Nur mit d methode, tonkultur wiesen. ** Natürli tionsmod Schleimfl Cholerade *** Aqu such!
Typhus-bacillus	Braem[108], 188 Tage. Strauss & Dubarry[94], 69 Tage. Bolton[14], bei 20° über 2 Wochen lebensfähig, bei 37° rascheres Absterben. Bobrow[103], bei 2° 5 Tage, bei 16° 11 Tage. Wolffhügel & Riedel[95]. Bei Zusatz von 10 % sterilen infiltrierten Flusswassers bei Zimmer-	Bobrow[103], bei 1 bis 2° 10 Tage. Bobrow[103], bei 14 bis 18° 28 Tage. Gärtner[102], bei 20° anfängl. Vermehrung; Lebensdauer bis über 30 Tage. Hueppe[109], Maschek[85] } Gleichfalls anfängliche Vermehrung	Wolfhügel & Riedel[95], bei 8° nach 5 Tagen Abnahme bis auf die Hälfte der Zahl; bei Zimmertemp. b. zu 32 Tagen. Strauss & Dubarry[94], bei 5°: 81 Tage. Griewank[110], bei Zimmertemp. bis zum 3. bis 5. Tag starke Vermehrung, vom 8. Tag ab Verminderung; nach 2—3 Wochen abgestorben.	Kraus[101], bei 10,5°: 7 Tage. Hueppe[112], bei ca. 10°: 15 Tage. Karlinski[99b], bei 8° binnen 7 Tagen abgestorben. Holz[113], bei 12°: 18 Tage. Hueppe[112], bei 16 bis 20°: 5—10 Tage, einmal bis 30 Tage. Bobrow[103], bei 14—18° 9 Tage, bei 1—2° 8 Tage.	Holz[113], i wasser b Tage. Karlinski riechende nach 1 Ta ben; in F bei Infel Typhusde bis 3 Tag P. Frankl 6° u. 19 Themsewa Tage.

…art	Steriles destilliertes Wasser	Steriles Quell- und Brunnenwasser	Steriles bezw. nur filtriertes Flusswasser	Rohes Quell- und Brunnenwasser	Rohes Fluss- und Teichwasser
…ng …a-	u. Körpertemperatur anfänglich starkes Wachstum, bis zum 15. Tage; Lebensfähigkeit bis zu 32 Tagen.	Arnold[109] Seitz[109] P. Frankland[96] } Keine Vermehrung, nur längere Lebensdauer	P. Frankland[96], bei allmählicher Angewöhnung an verdünntes Nährsubstrat, in steril. Themsewasser üb. 39 Tage lebend; keine anfängl. Vermehrung. Cassedebat[111], in steril. Wasser 44 Tage.	Maschek[85]. Günstiger Einfluss kleinster NaCl-Mengen; bei 20° zwischen 10 und 80 Tagen. Bolton[14], bei 20° 4 bis 6 Wochen, stark verunreinigtes Wasser. Di Mattei & Stagnitta[90], bei 8—10° in fließendem Quellwasser 4 Tage, in demselben stagnierenden Wasser 13 Tage lebend. P. Frankland[82], in Tiefbrunnenwasser bei 19° 33 Tage.	Kübler & Neufeld[59]. Haltbarkeit von mindestens 4 Wochen in einem Fall natürlichen Vorkommens nachgewiesen.
-	R. Schwarz[114]. In den verschiedensten sterilisierten und nicht-sterilisierten Wässern (selbst sehr stark verunreinigten) monatelange Haltbarkeit; meist vom 2. Monat ab Verminderung der Virulenz.				
…d- …ı .	Nach übereinstimmendenden Angaben aller Autoren, auch im sterilen Wasser, Absterben in 2—3 Tagen; cf. Wolffhügel & Riedel[95] bei 35°.		Frankland[96]. Rasches Absterben in Londoner Leitungswass. (Litt.). Frankland & Ward[115] In Themsewasser Absterben in 1—2 Tagen, wenn nicht organische Stoffe zugesetzt wurden u. Bruttemperatur herrschte	Wolffhügel & Riedel[95], bei 35° anfängliche starke Vermehrung, bis zu 4 Tagen; bei 7—10° binnen 2 Tagen fast sämtlich abgestorben. Meade Bolton[14], bei 35° schon nach 2 Tagen steril, bei 20° binnen 6 Tagen Absterben. [Gegensatz dieser beiden Angaben vielleicht durch die verschiedene Versuchsanordnung bedingt; bei W. & R. direkte Ueberimpfung von der Kultur (ob vielleicht Uebertragung von etwas Nährmaterial?); bei B. vorherige NaCl-Aufschwemmung.] Kraus[101]. In rohem Brunnenwasser 2—4 Tage lebend (10°). Hueppe, Gärtner, Karlinski id. Di Mattei & Stagnitta id.	Hoeber[93], Aquariumversuch: bei 8° 3 Tage, bei 15° 4 Tage.
…d-	R. Koch[105c], bei Zimmertemperatur nach 90 Tagen noch lebend Bolton[14], bei 35° nach 90 Tagen abgestorben. Sirena & Scagliosi[116] in ruhendem Wasser $2^1/_2$ Jahre, in geschütteltem $20^1/_2$ Monate.	—	R. Koch[105c], in Berliner Leitungswasser 10 Wochen. Bolton[14], 1 Jahr. Frankland[96], in sterilem Themsewasser über 6 Monate. Sirena & Scagliosi[116], 17 Monate.	Uffelmann[107c], 3 Monate. Hochstetter[98], 5 Monate. Bolton[14], in verunreinigtem Brunnenwasser bei 35° nach 90 Tagen abgestorben, bei 20° in unveränderter Zahl. Di Mattei & Stagnitta, über 120 Tage in fließendem u. stagnierendem Quellwasser.	Frankland[82], in moorigem Seewasser bei 18—20° abgestorben binnen 3 Monaten bei 6—10° noch lebend.

Bakterienart	Steriles destill. Wasser	Steriles Quell- und Brunnenwasser	Steriles bezw. nur filtriertes Flusswasser	Rohes Quell- und Brunnenwasser	Rohes Flu[...] Teichw[...]
Diphtherie-bazillen	D'Espine & Marignac[116a], 24 Std. Ledoux-Lebard[118], 3 Tage. Démétriadès[119], 21 Tage Gehrke*)[117], 11Tage *) Enorme Einsaat: ca. 20 Mill. pro ccm.	in steril. Quellwasser 28 Tage. in steril. Brunnenwasser über 27 Tage, in nicht-sterilen Brunnen- u. Flusswässern 12 Tage.		in nicht-steril. Leitungswasser 7 in steril. Leitungswasser über 2	
Tuberkel-bacillus	Strauss & Dubarry[94] bei 20° 24 Tage. bei 35° 25 Tage. bei 38° 115 Tag.	id., bei 20° 27 Tage. bei 30° 35 Tage. bei 38° 95 Tage.	—	—	—
Rotzbacillus	Bonome[120], 6 Tage. Strauss & Dubarry[94] bei 20° 19 Tage. bei 25° 57 Tage.	— id., bei 20° 28 Tage. bei 25° 50 Tage.	—	Di Mattei & Stagnitta[90], im fließenden Wasser 6 Tage, im stagnierenden Wasser 12 Tage.	Cadéac & [...] Rotzauswu[...] ser 18 Tag[...]
Influenza-bacillus	—	—	R. Pfeiffer[121], im Leitungswasser nach 32 Std. abgestorben.	—	—
Pestbacillus	—	Deutsche Pest-Comm.[123]:	In steril. Leitungswasser 10 Tage.	—	id. In rohen keimreich[...] tungswass[...] lebend.
Bac. pneumoniae Friedländer	Strauss & Dubarry[94] 0—8 Tagen.	id., bis 7 Tage.	—	—	—
Bac. pyocyaneus	id., über 53 Tage.	id., über 73 Tage.	—	—	—
Staphylocócc. pyogen. aur.	—	M. Bolton[14] u. Strauss & Dubarry[94] in sterilen Trinkwässern 15—23 Tage lebensfähig.		Di Mattei & Stagnitta[90], im strömenden Wasser 8, im stagnierenden 12 Tage. Bobrow[103], bei 2,5° nach 5 Tagen noch in erheblicher Menge.	—
Streptococcus pyogenes	Strauss & Dubarry[94] 8—10 Tage. Frankland*) nach 1 Stunde tot.	id., 2 Wochen.	— in steril. Themsewasser 5 Tage.	—	—
Schweinerotlauf-bacillus	Strauss & Dubarry[94] 34 Tage.	id., 17 Tage.	—	—	—
Hühnercholerabacillus	id., 0—8 Tage. *) Erysipelstreptococcus.	id., 2—30 Tage.	—	—	Di Mattei [...] nitta[90], [...] fließend 7[...] stagnieren[...] cf. Schönw[...]

Anhang.

I. Meerwasser ist relativ keimarm und zeigt nur in der Nähe von Kanalausmündungen einen stärkeren Gehalt an Bakterien; in einer Entfernung von mehreren hundert Metern macht sich schon eine sehr erhebliche Selbstreinigung bemerkbar, wobei dieselben Momente wirksam sind, wie bei der Selbstreinigung der Flüsse, und vor allem natürlich die enorme Verdünnung die wichtigste Rolle spielt. Von pathogenen Bakterien ist nur einmal der Choleravibrio im verunreinigten Hafenwasser von Marseille gefunden worden (NICATI & RIETSCH[49]). Die Haltbarkeit pathogener Keime im Meerwasser ist ziemlich bedeutend; der Choleravibrio hält sich im sterilisierten Meerwasser mehrere Wochen, bis 81 Tage (NICATI & RIETSCH[49], DE GIAXA[124]); im rohen Meerwasser beobachtete DE GIAXA eine Lebensdauer von nur 4 Tagen, KLEIN[68b] von über 2 Wochen; letzterer Autor konstatierte hierbei eine Neigung zur Varietätenbildung. Der Typhusbacillus hält sich im rohen Meerwasser nach DE GIAXA über 9 Tage (Versuch nicht weiter fortgesetzt), nach KLEIN bis zu 3 Wochen, und hatte nach dieser Frist noch alle typischen Merkmale (inkl. spezifische Immunitätsreaktion!) bewahrt. Milzbrandsporen bleiben über $1\frac{1}{2}$ Jahr keimfähig (SIRENA & SCAGLIOSI[116]); der Staphylococc. pyogen. aur. über 40 Tage (DE GIAXA). In nicht zu keimreichen Meerwasser scheint sogar Vermehrung einiger Arten (Typhusbazillen, Staphylokokken) möglich zu sein. — Betr. Austern vgl. S. 206.

II. Natürliche Mineralwässer und künstliche kohlensaure Wässer. Natürliche Mineralwässer sind, an der Quelle selbst entnommen, meist sehr keimarm (FAZIO[125], GRANDHOMME[126], PONCET[127], MALAPERT-NEUVILLE[128]); nach Füllung in Flaschen kann, durch accidentelle Verunreinigungen, oft ein erheblicher Keimgehalt zustande kommen (REINL[129]). [Ueber thermophile Bakterien aus heißen Quellen vgl. S. 75.] Künstliches Selterswasser ist meist sehr keimreich (SOHNKE[130], PFUHL[131], HOCHSTETTER[98]) und enthält oft 10000 und mehr Bakterien pro Kubikcentimeter. Diese große Keimzahl stammt entweder von accidentellen Verunreinigungen her (Flaschenspülwasser), oder sie kann verursacht sein durch eine vorangegangene starke Vermehrung der Wasserbakterien in dem zur Fabrikation verwendeten Wasser, besonders wenn letzteres nicht mehr ganz frisch ist. Durch die unter starkem Druck stehende CO_2 kommt zwar häufig eine Abnahme der Mikroben zustande (LEONE[132], SOHNKE[130], SCOLA & ALESSI[133]); doch ist diese Erscheinung keineswegs konstant, da sich die Wirkung nicht auf alle Arten erstreckt (HOCHSTETTER, SCOLA & SANFELICE[134]). Mit Rücksicht hierauf, sowie angesichts der Thatsache, dass nachweislich Typhusepidemien durch den Genuss verunreinigten Selterswassers entstanden sind (HELLWIG[135]), ist das Verhalten pathogener Keime in künstlichen kohlensauren Wässern von ganz besonderem Interesse. HOCHSTETTER fand sporenfreie Milzbrandbazillen schon nach 1 Stunde, Cholerabazillen nach 3 Stunden (und ganz ausnahmslos nach 24 Stunden), Typhusbazillen nach längstens 5 Tagen abgestorben; Milzbrandsporen waren noch nach 5 Monaten lebendig. DRÄER[136] fand Cholerabazillen im Selterswasser manchmal noch nach 1 Tage, nie nach 2 Tagen. Das keimtötende Moment ist allein die CO_2; wird dieselbe verjagt, so können sich Cholerabazillen viele Wochen im Selterswasser lebend halten. — Als praktische Folgerung ergiebt sich, Selterswasser, von nicht ganz absolut unverdächtiger Provenienz in Zeiten von Cholera- oder Typhusepidemien stets wohlverschlossen einige Tage bezw. 2 Wochen aufzubewahren, bevor man es trinkt.

III. Eis. Die bedeutende Widerstandskraft pathogener Bakterien gegen Kälte (vgl. Bd. III) macht es erklärlich, dass Roheis oft einen bedeutenden Keimgehalt hat (C. FRÄNKEL[137], HEYROTH[138]). Durch das Gefrieren wird der Keimgehalt zwar vermindert (BORDONI-UFFREDUZZI[139], PRUDDEN[140]); doch erhalten sich gerade die pathogenen Keime im Eise lange lebensfähig. Cholerabazillen halten sich im Eis bis zu 8 Tagen, selbst bei Temperaturen bis — 20° C. hinunter (ABEL[141], RENK[142], WEISS[143]). Während der Nietlebener Choleraepidemien kamen mitten im harten Winter (bis — 20°) nachweislich Verschleppungen des Choleravirus durch das Saalewasser auf eine Entfernung bis zu 20 Kilometer thalwärts vor (KOCH[105b]). — Typhusbazillen halten sich im Eis (bei — 10°) bis über 100 Tage lebensfähig (PRUDDEN); abwechselndes mehrmaliges Gefrieren und Auftauen ist schädlicher, wirkt aber auch nicht sicher (MONTEFUSCO[144]). — Praktisch ist Eis genau nach denselben hygienischen Gesichtspunkten zu beurteilen, wie das Wasser aus dem es hergestellt worden.

Litteratur.

[1] PRESTEL, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medicin, N. F., Bd. 16 (1872). — [2] v. PETTENKOFER, Archiv f. Hyg., 12, 269; Dtsch. med. Wochenschr., 1891, Nr. 47. — [3] LOEW, Archiv f. Hyg., 12, 261. — [5] BOKORNY, ebd., Bd. 20, Nr. 2. — [4] UFFELMANN, Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 18. — [6] KOENIG, ref. Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 4. — [7] KRUSE, Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., 18, S. 16. — [8] C. FRÄNKEL, a) Dtsch. med. Wochenschr., 1889, Nr. 50; b) ebd.. 1892, Nr. 41; c) Verhdlg. d. Dtsch. Gesellschaft f. öffentl. Gesundheitspfl., 26. Nov. 1888. — [9] R. KOCH. Zeitschr. f. Hyg., 14, 393; 15, 89. — [10] C. FRÄNKEL & PIEFKE, Zeitschr. f. Hyg., 8, 1. — [11] PROSKAUER, ebd., 9, 103. — [12] M. NEISSER, ebd., 22, 301, 1896. — [13] ROTH, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., N. F. 43, Nr. 2. — [14] BOLTON, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 1886. — [15] HERAEUS, ebd., p. 193, 1886. — [16] HAEGLER, Dtsch. Archiv f. klin. Med., Bd. 11 (1893). — [17] THOINOT, Ann. Pasteur, III, 145 (1889). — [18] v. CHOMSKI, Zeitschr. f. Hyg., 17, 130, 1894. — [19] HANRIOT, Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale, 1900, Nr. 5. — [20] TRILLAT, Ann. Pasteur, 1900, 444. — [21] PFUHL, a) Zeitschr. f. Hyg., 32, 118, 1899; b) ebd., 25, 549, 1897. — [22] ABBA, ORLANDI & RONDELLI, ebd., 31, 1 (1899) u. Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 824, 1897. — [23] SCHILL & RENK, Jahresber. d. Gesellschaft f. Natur- u. Heilkunde, Dresden 1895/96. — [24] HAMMERL, Archiv f. Hyg., 27 (1896). — [25] KRUSE, a) Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., 19, 113 (1900); b) Zeitschr. f. Hyg., 17, 44 (1894). — [26] LÖFFLER, »Das Wasser u. d. Mikroorganismen« in WEYLS Handbuch d. Hygiene, Bd. I, Jena 1896. — [27] GÄRTNER, a) »Hygiene des Trinkwassers« in Schillings Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung, 1894. — [28] PLAGGE & PROSKAUER, Zeitschr. f. Hyg., 2, 401, 1887. — [29] RUBNER, Archiv f. Hyg., 11, 365. — [30] MIGULA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 8, 353 (1890). — [31] SCHARDINGER, ebd., 16, 853, 1894. — [32] MAUL, Münch. med. Wochenschr., 1896, Nr. 45. — [33] v. FREUDENREICH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 18, 102 (1895). — [34] MORONI, Riforma medica, 1899, Nr. 10. — [35] WEISSENFELD, Zeitschr. f. Hyg., 35, 78, 1900. — [36] FLÜGGE, ebd., 22, 446, 1896 und Dtsch. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., 28, 210. — [37] FEHR, Berl. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 1. — [38] REINCKE, Berichte d. Medicinal-Inspektors üb. d. med. Statistik d. Hamburg. Staates, 1892 bis 1894. — [39] MEINERT, Jahresber. d. Gesellschaft f. Natur- u. Heilkunde, Dresden 1895/96, S. 162. — [40] LARTIGAN, Journ. of exper. Med., 1898, III, 595. — [41] BONJEAN, Ann. d'hyg. publ. & méd. légale, 1899, juillet. — [43] MACÉ, ebd., 1887. — [42] LANDMANN, Dtsch. med. Wochenschr., 1893, Nr. 29. — [44] TILS, Zeitschr. f. Hyg., 9, 282 (1890). — [45] ULLMANN, ebd., Bd. 4, 55 (1888). — [46] CAMARA, PESTANA & BETTENCOURT, Centralbl. f. Bakt., 16, 401 (1894). — [47] JAEGER, a) Zeitschr. f. Hyg., 12, 525; b) ebd., 10, 196. — [48] R. KOCH & G. GAFFKY, Cholera-Bericht, Arb. Kais. Ges.-Amt., III, 187 (1887). — [49] NICATI & RIETSCH, Revue d'hygiène, 20. mai 1885. — [50] LUBARSCH, Dtsch. med. Wochenschr., 1892, Nr. 43. — [51] C. FRÄNKEL, ebd., Nr. 41. — [52] MÜLLER, Berl. klin. Wochenschr., 1893, 1145. — [53] SCHULZE & FREYER, Zeitschr. f. Medicinalbeamt., 1893, 521. — [54] WALLICHS, Dtsch. med. Wochenschr., 1893, 236. — [55] DUNBAR, a) Arb. Kais. Gesundheits-Amt., 9, 379 (1894); b) ebd., 10, 160 (1894). — [56] »Das Auftreten der Cholera im Deutschen Reiche während des Jahres 1893«, Arb. d. Kais. Gesundh.-Amts, XI, 1, 1895. — [57] LÖSENER, ebd., XI, 207 (1895). — [58] GENERSICH, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 241. — [59] KÜBLER & NEUFELD, Zeitschr. f. Hyg., 31, 133, 1899. — [60] B. FISCHER & FLATAU, Centr. f.

Bakt., I. Abt., 29, 329 (1901) — [61] MOERS, Ergänzungshefte zum Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., II, 144 (1886). — [62] v. FODOR, Dtsch. med. Wochenschr., 1892, 744. — [63] KAMEN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 11, 33, 1892. — [64] SCHILD, Zeitschr. f. Hyg., 16, 373 (1894). — [65a] R. PFEIFFER, Klin. Jahrbuch, VII, Nr. 2, 1898. — [65] BANTI, Lo Sperimentale, 1891, Nr. 4. — [66] WEYLAND, Archiv f. Hygiene, 14, 374. — [67] CASSEDEBAT, Annales Pasteur, 1890, 625. — [67a] KISTER, Centralblatt f. Bakt., I. Abt., 22, 497, 1897. — [68] E. KLEIN, a) ebd.; b) 24th Annual Report of the Local Government Board, Suppl. 1894—95, p. 109 ff. — [69] ABBA, ref. Baumgartens Jahresbericht, 1900. — [70] NICOLLE & HÉBERT, Annales Pasteur, 1897, 80. — [71] DIATROPTOFF, ibid., 1893, 286. — [72] OTT, Dtsch. tierärztl. Wochenschr., 1894, II, 297. — [73] SCHÖNWERTH, Archiv f. Hyg., 15, 61. — [74a] CHARRIN, C. r. soc. biol., 1893, 901. — [74] ERNST, Zieglers Beiträge zur path. Anatomie u. allg. Pathologie, 8, 203 (1890). — [75] EMMERICH & WEIBEL, Archiv f. Hyg., 21, 1 (1891). — [76] SIEBER, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 17, 888, 1895. — [77] v. GERL, ref. ebd., 17, 489 (1895). — [78] LORTET, ref. ebd., 10, 567. — [79] M. FICKER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 1899. — [80] v. NÄGELI, Neue Denkschr. d. allg. schweiz. Gesellsch. f. d. ges. Naturw., Bd. 33, Abt. 1 (1893). — [81] JORDAN, Medical News, 67, 337. — [82] P. FRANKLAND, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 393 (1895). — [83] RUBNER, Archiv f. Hyg., 11, 365. — [84] BRÖDTLER, Inaug.-Diss., Berlin 1891. — [85] MASCHEK, Jahresber. der Oberrealschule zu Leitmeritz (1887). — [86] AUFRECHT, Centralbl. f. Bakt. (1893), I. Abt., 13, 354. — [87] TRENKMANN, ebd., p. 313. — [88] KLETT, Inaug.-Diss., Berlin 1893. — [89] GAMALEIA, Dtsch. med. Wochenschr., 1893, Nr. 51. — [90] DI MATTEI & STAGNITTA, Ann. del' Istitut. d'Igien. sperim., Roma 1889, Vol. I. — [91] EMMERICH, Münch. med. Wochenschr., 1888, Nr. 18. — [92] E. WERNICKE, Hyg. Rundschau, 1895, 736. — [93] HOEBER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. (1895), 17, 443. — [94] STRAUSS & DUBARRY, Arch. de méd. exper. & d'anat. path. (1889), I, 5. — [95] WOLFFHÜGEL & RIEDEL, Arb. Kais. Ges.-Amt., I, 455 (1886). — [96] P. FRANKLAND, Proceed. Royal Society (1886, 526; Society of Chemical Industry (1887), Vol. VI. — P. & G. FRANKLAND, Microorganisms in Water. London 1894; Lancet 31/July 1886. — [97] A. PFEIFFER, Zeitsch. f. Hyg., 1, 398 (1886). — [98] HOCHSTETTER, Arb. Kais. Ges.-Amt. (1887), II, 1. — [99] KARLINSKI, a) Archiv f. Hyg., 9, 113; b) ebd., 432. — [100] BABES, Virchows Archiv (1885), 99, 152. — [101] KRAUS, Archiv f. Hyg. (1887), 6, 234. — [102] GÄRTNER, in TIEMANN-WALTER-GÄRTNERS Handbuch der Unters. u. Beurteilung d. Wässer, 4. Aufl., Braunschweig 1895. — [103] BOBROW, Inaug.-Diss., Jurjew 1893. — [104] HEIDER, Das österr. Sanitätswesen, 1893, Nr. 31, Beilage. — [105] R. KOCH, a) Berl. klin. Wochenschr., 1885, Nr. 37a u. b; b) Zeitschr. f. Hyg. (1893), 15, 120; c) Mitt. Kais. Ges.-Amt., I, 234 (1881). — [106] CUNNINGHAM, Archiv f. Hyg. (1889), 9, 406. — [107] UFFELMANN, a) Berl. klinische Wochenschrift, 1892, 1210; 1893, 916; b) Wien. med. Presse, 1888, Nr. 37. — [108] BRAEM, Zieglers Beitr. zur path. Anatomie u. allg. Pathologie (1889), 7, 11. — [109] HUEPPE, ARNOLD, SEITZ, zit. nach [102], S. 637 u. 640. — [110] GRIEWANK, Inaug.-Diss., Rostock 1882. — [111] CASSEDEBAT, Ann. Pasteur, 1890, 625. — [112] HUEPPE, »Hygien. Beurteilung d. Trinkwassers vom biol. Standpunkt«, Schillings Journal für Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung, 1887. — [113] HOLZ, Zeitschr. für Hyg. (1890), 8, 174. — [114] R. SCHWARZ, Rif. med., 1890, Nr. 117. — [115] FRANKLAND & WARD, Proceed. of the Royal Soc., Vol. 53, 164. — [116] SIRENA & SCAGLIOSI, ibid., 1894, Nr. 104. — [116a] D'ESPINE & MARIGNAC, [117] GEHRKE, zit. nach LÖFFLER, »Das Wasser u. d. Mikroorg.«, Th. Weyls Handbuch d. Hyg., Bd. I, 683 (1894). — [118] LEDOUX-LEBARD, Arch. d. méd. expér. (1893), V, 779. — [119] DÉMÉTRIADÈS, ibid. (1895), VII, Nr. 5. — [120] BONOME, Rif. med., 1894, 172—174. — [121] CADÉAC & MALET, C. r. acad. sciences, Paris, 9 août 1886. — [122] R. PFEIFFER, Zeitschr. f. Hyg., 13, 357. — [123] Deutsche Pest-Commission, Arb. Kais. Ges.-Amt, 16, 280. — [124] DE GIAXA, Zeitschr. f. Hyg. (1889), 6, 162. — [125] FAZIO, ref. Baumgartens Jahresber. 1888, 490. — [126] GRANDHOMME, zit. nach [102], S. 493. — [127] PONCET, C. r. soc. biolog., 1889, Nr. 9. — [128] MALAPERT-NEUVILLE, Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale, XVII, 193. — [129] REINL, Wien. med. Wochenschr., 1888, Nr. 22/23. — [130] zit. nach [98]. — [131] PFUHL, Dtsch. militärärzl. Wochenschr. (1886), XV, Nr. 1. — [132] LEONE, Archiv f. Hyg. (1886), IV, 168. — [133] SCOLA & ALESSI, Estratto d. Bull. d. Reg. Accad. med. Roma, 1889—1890. — [134] SCOLA & SANFELICE, ibid. — [135] HELLWIG, »Die Typh.-Epidemie in Mainz 1894«, zit. nach [98], S. 605. — [136] DRÄER, Centralbl. für allg. Gesundheitspfl., 14, 424. — [137] C. FRÄNKEL, Zeitschr. f. Hyg., 1, 302 (1886). — [138] HEYROTH, Arb. Kais. Ges.-Amt, IV, 1. — [139] BORDONI-UFFREDUZZI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 2, 489. — [140] PRUDDEN, Medical Record, 1887. — [141] ABEL, Centralbl. f. Bakt, I. Abt. (1893), 14, 184. — [142] RENK, Fortschritte d. Medicin, 1892, 396. — [143] WEISS, Zeitschr. f. Hyg. (1894), 18, 492. — [144] MONTEFUSCO, Riform. med., 1893, 155.

U. Vorkommen und Verhalten pathogener Bakterien in Nahrungsmitteln.

Das Vorhandensein krankheitserregender Bakterien in Nahrungsmitteln kann auf sehr verschiedene Weise zustande kommen; folgende Hauptfälle lassen sich unterscheiden:

1. Saprophyten, die gewöhnlich oder doch sehr oft normaler Weise sich in den betr. Nahrungsmitteln finden, aber nur in kleiner Menge, und unter solchen Umständen ganz unschuldig sind; durch besondere Verhältnisse hat eine sehr starke Wucherung derselben stattgefunden und kommen toxische Effekte zustande. Hierher gehören alle jene meist leichten Gastricismen nach Genuss verdorbener Nahrungsmittel; ferner gewisse Fälle von Fleischvergiftung sowie Flügges[1] toxische peptonisierende Bakterien der Kuhmilch.

2. Pathogene Bakterien, die sowohl für die Schlachttiere als für den Menschen infektiös sind, können mit Fleisch und Milch kranker Tiere auf den Menschen übertragen werden. Hierher gehören die Tuberkulose-Uebertragung durch Milch (vgl. jedoch weiter unten die neuesten Angaben Kochs[2]), die Milzbrandübertragung durch Fleisch milzbrandiger Tiere, die Erzeugung von Streptokokken-Gastro-Enteritis durch Milch von Kühen mit infektiösen Eutererkrankungen, sowie gewisse Formen von Fleischvergiftung, besonders nach septischer Endometritis der Kühe.

3. Die Erreger einer Anzahl der wichtigsten menschlichen Infektionskrankheiten können gelegentlich, durch Verunreinigung, in die Nahrungsmittel gelangen und sich gelegentlich sogar darin vermehren. Entweder kann diese bakterielle Verunreinigung nur direkt seitens der mit den Nahrungsmitteln hantierenden erkrankten Personen erfolgen (Diphtherie, Scharlach); oder die Infektion kann indirekt durch ein vorher bereits verseuchtes Milieu erfolgen, insbesondere durch verdächtiges Wasser, das zur Spülung verwendet wurde oder das auch betrügerischer Weise behufs Fälschung hinzugesetzt wurde. Bei indirekter Infektion (Cholera, Typhus, Dysenterie) sind natürlich die Gelegenheiten zur Infektion weit zahlreicher und entziehen sich weit leichter der Kontrolle.

Von großer Bedeutung für alle jene Fälle, in denen die krankheitserregenden Bakterien in den Nahrungsmitteln wirklich zur Wucherung gelangen, ist der Einfluss der Temperatur; Wärme begünstigt die Bakterienwucherung. Hierdurch erklären sich manche jahreszeitliche Differenzen in der Verbreitung gewisser Infektionskrankheiten; so z. B. das gehäufte Auftreten von Gastricismen und Dysenterie im Spätsommer, und ganz besonders das fast ausschließliche Vorkommen der (durch Toxinbildner in der Milch bewirkten) Cholera infantum in der heißen Jahreszeit. In ähnlicher Weise lassen sich auf diesen Infektionsmodus auch gewisse örtliche Differenzen im Auftreten mancher Infektionskrankheiten zurückführen, indem je nach den Gewohnheiten der Bevölkerung, und insbesondere je nach der sehr wechselnden Sorgfalt und Sauberkeit in der Behandlung der Nahrungsmittel, die Chancen für die Verseuchung von Nahrungsmitteln mehr oder minder große sind. —

Spezielle Betrachtung einzelner wichtiger Nahrungsmittel.

I. Milch- und Molkereiprodukte (Butter, Käse u. s. w.). Die normaler Weise in der Kuhmilch vorkommenden Bakterien teilt man, nach Flügges[1] Vorgang, zweckmäßig in 3 Gruppen ein: 1) die aëroben Milchsäurebakterien, welche die spontane Säuerung der Milch ver-

anlassen, bilden keine Sporen und sterben schon bei ganz kurzdauerndem Kochen der Milch ab; pathogene Wirkungen kommen ihnen nicht zu; 2) die anaëroben Buttersäurebazillen, sporenbildend, durch 1stündiges Kochen der Milch mit Sicherheit abzutöten; einige von ihnen sind Toxinbildner; doch kommen sie praktisch als Krankheitserreger nicht in Betracht, da sie die Milch in sehr sinnfälliger Weise und unter Entwicklung üblen Geruchs derartig zersetzen, dass sie als Nahrungsmittel von niemanden genommen werden würde; 3) die aëroben peptonisierenden Bakterien, welche äußerst widerstandsfähige Sporen bilden und selbst einer mehrstündigen Erhitzung auf 100° Trotz bieten; die Zersetzung der Milch erfolgt, besonders in den ersten Stadien, in sehr wenig sinnfälliger Weise, so dass eine solche Milch, besonders wenn leicht geschüttelt, ein durchaus normales Aussehen behält und unbedenklich genossen wird; trotzdem kann eine solche, scheinbar ganz unveränderte Milch, schwere toxische Effekte im Darmkanal auslösen. Vereinzelte Exemplare dieser peptonisierenden Bakterien finden sich fast in jeder Milch, in die sie wahrscheinlich aus den Kuhexkrementen beim Melken geraten; Giftwirkungen aber entstehen erst, wenn nach intensiver Vermehrung dieser einzelnen Individuen eine große Zahl der giftigen Bakterienleiber aufgenommen wird; auch sind nur gewisse Arten Toxinbildner. Näheres über diese Giftwirkung siehe im Bd. III »Toxische Bakterien«. FLÜGGES Angaben sind im wesentlichen von WEBER[3] bestätigt worden.

Verschiedene Krankheitserreger des Rindes können in die Milch übergehen. So sind oft virulente Eiterkokken nachgewiesen: Staphylokokken (KUDINOW[4], HERR & BENINDE[5]) und noch häufiger Streptokokken (HOLST[6], JAEGER[7], BECK[8], RABINOWITSCH[9]). Ein einziges Mal ist der Milzbrandbacillus in Butter nachgewiesen (BONHOFF[10]); die Infektionsquelle konnte nicht ermittelt werden. Ein für Menschen und Versuchstiere sehr pathogenes toxisches koliähnliches Bakterium ist von GAFFKY[11] beschrieben; es stammte aus den Faeces der an hämorrhagischer Enteritis leidenden Kuh. — Ganz besonders häufig ist in den letzten Jahren das Vorkommen echter Tuberkelbazillen in Milch und Milchprodukten studiert worden. Positive Befunde in der Milch sind erhoben von BOLLINGER[12], MAY[13], STEIN[14], BANG[15], HIRSCHBERGER[16], FIORENTINI[17], FRIIS[18], SCHROEDER[19], SMITH & SCHROEDER[20], OBERMÜLLER[21], PETRI[22], BUEGE[23], RABINOWITSCH[9], JAEGER[7], E. KLEIN[24], BECK[8], NOCARD[25], DÉLÉPINE[26], RAVENEL[27], KÜHNAU[28], KNUTH[29], TONZIG[30], SANTORI[31], NONEWITSCH[32], RABINOWITSCH & KEMPNER[33].

Die relative Frequenz der positiven Befunde variiert zwischen etwa 5,5 % ([23a]) und 67 % ([33]). Diese enormen Differenzen erklären sich aus der Verschiedenheit des untersuchten Materials, insbesondere nach der Beteiligung solcher Kühe, die mit Eutertuberkulose behaftet waren. Von letzterer war schon seit den ersten Versuchen bekannt, dass sie eine ganz besonders große Gefahr für die Infektion der Milch mit Tuberkelbazillen darbietet; wie massenhaft unter solchen Umständen die Tuberkelbazillen in die Milch übergehen können, sieht man daraus, dass KNUTH[29] solche Milch selbst bei Injektion von $\frac{1}{100\,000}$ ccm noch infektiös fand! Ein einziges mit Eutertuberkulose behaftete Stück Vieh genügt, — selbst in einem sehr großen Stalle, wo in der Mischmilch eine sehr starke Verdünnung zustande kommt, den gesamten Milchbestand

einer großen Molkerei zu infizieren. Nächst der Eutertuberkulose sind dann die Fälle von generalisierter Tuberkulose (auch bei völligem Freisein des Euters) zu fürchten; auch ist zu bemerken (HERR & BENINDE[34]), dass beide Kategorien der soeben genannten gefährlichsten Fälle nicht immer schnell zum Tode führen und sogar einige Zeit unbeachtet bleiben können. Die meisten früheren Autoren nahmen an, dass eine wirkliche Infektionsgefahr nur von Kühen mit generalisierter und Eutertuberkulose drohen, und dass das Vorkommen von Tuberkelbazillen in der Milch bei lokalisierter innerlicher Tuberkulose jedenfalls relativ selten sei. Demgegenüber zeigten nun neuere Versuche von RABINOWITSCH[9], KEMPNER & RABINOWITSCH[33], dass Tuberkelbazillen in der Milch sehr häufig, sowohl bei beginnender Tuberkulose ohne nachweisbare Eutererkrankung, als auch sogar bei klinisch-latenter, nur durch die Tuberkulinprobe angezeigter Tuberkulose vorkommen; auch OSTERTAG[34a] hatte unter letzteren Bedingungen gelegentlich positive Resultate. Andererseits konnte RABINOWITSCH[9] in sogen. »Kindermilch«, aus Molkereien stammend, die sich der Tuberkulinprobe bedienten, nie Tuberkelbazillen nachweisen. — In sämtlichen, aus infizierter Milch hergestellten Molkereiprodukten (Magermilch, Buttermilch, Sahne, Butter) können sich Tuberkelbazillen finden; am stärksten sind Butter und Zentrifugenschleme infiziert; ein Beweis für die besonders große Gefährlichkeit des letzteren ist, nach OSTERTAG[34b], die in den letzten Jahren enorm gestiegene Häufigkeit der Schweinetuberkulose, die sich durch die mehr und mehr gebräuchlich gewordene Verfütterung des Zentrifugenschlammes an Schweine erklärt. — Unter den Molkereiprodukten ist besonders die Butter Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden. Die Resultate der einzelnen Untersuchungen zeigen, je nach der verschiedenen Provenienz der Butter, selbst bei dem gleichen Autor, sehr große Verschiedenheiten. So hatten RABINOWITSCH[36a] (1. Untersuchung), SCHUCHARDT[37], ABENHAUSEN[38], BONHOFF[10], BAUMGARTEN[39], HERBERT[40] (126 Untersuchungen!), MARKL[41], durchaus negative Ergebnisse; andererseits fand PETRI[22] in 33 % der Fälle echte Tuberkelbazillen, und OBERMÜLLER[21b] und RABINOWITSCH[36b] (2. Untersuchung) konnten gar in Butter aus einer und derselben Produktionsquelle (große Berliner Butterhandlung) ausnahmslos, in 100 % der Fälle, echte Tuberkelbazillen nachweisen. Weitere positive Befunde stammen von BRUSAFERRO[42], ROTH[43], HORMANN & MORGENROTH[44], GRÖNING[45], KORN[46], WEISSENFELS[47], ASCHER[48], COGGI[49], HELLSTRÖM[50], HERR & BENINDE[34]. Letztere Autoren geben als annähernden Durchschnittswert für die Frequenz der Verseuchung von Butterproduktionsstellen 13 % an. — Auch in der Margarine sind in einem ziemlich starken Prozentsatz der Fälle echte Tuberkelbazillen nachgewiesen (MORGENROTH[51], ANNETT[52]); dieselben stammen entweder aus der zur Fabrikation verwendeten Zentrifugen-Magermilch oder aus den im Rindsfett eingeschlossenen Lymphdrüsen. Auf letzterem Wege erklären sich wohl auch die von RABINOWITSCH[9] in dem als Buttersatz empfohlenen Präparat »Sana« gefundenen echten Tuberkelbazillen; vgl. Polemik mit MICHAELIS[53]. Auch im Kefyr und im Quarkkäse sind Tuberkelbazillen gefunden worden. — Ueber die eigenartige Technik und die Schwierigkeiten dieser Untersuchungen von Molkereiprodukten auf Tuberkelbazillen, sowie über die Unterscheidung der echten Tuberkelbazillen von ähnlichen säurefesten Stäbchen vgl. Bd. II, Kap. Tuberkulose. — Die Bedingungen der Haltbarkeit von Tuberkelbazillen in den Molkereiprodukten wurden zuerst von HEIM[54] ermittelt; er konstatierte, dass sich Tuberkelbazillen (aus Reinkulturen stammend) in Milch 10, in Molken und Käse 14, in Butter 30, in Quark aber nur 2 Tage lebensfähig erhalten können. GASPERINI[55] will Tuberkelbazillen in Butter noch nach 120 Tagen virulent gefunden haben,

doch zeigte sich vom 30. Tage ab Verminderung der Virulenz. LASER[56] hingegen sah schon vom 6. Tage ab Verminderung der Zahl der Tuberkelbazillen und vom 12. Tage ab definitives Verschwinden derselben. Die Differenzen erklären sich wahrscheinlich durch Verschiedenheiten im Alter, Konservierungszustand und Säuerung der Butter, indem in alter sauer gewordener Butter rascheres Absterben eintritt (HELLSTRÖM[51a]). Bei der Käsebereitung zugesetzte Tuberkelbazillen sah HARRISON[57] 40 bis 104 Tage am Leben bleiben (je nach der verschiedenen Sorte und Bereitung). Praktisch kommt die Infektionsgefahr durch Käse nicht sehr in Betracht, da der Käse meist erst 4 Monate nach der Bereitung genossen wird.

Die Bedeutung aller dieser Befunde von T-B in Milch und Butter für die Infektion des Menschen mit Tuberkulose erscheint sehr in Frage gestellt durch die neuesten Ergebnisse KOCHS[2], indem hiernach es für unwahrscheinlich gelten muss, dass der Bacillus der Rindstuberkulose beim Menschen tuberkulöse Infektion hervorrufen kann. —

Endlich können in die Milch gelegentlich auch durch Verunreinigung (beim Melken oder durch das zur Spülung verwendete oder auch betrügerischer Weise zugesetzte Wasser) die Erreger einiger der wichtigsten menschlicher Infektionskrankheiten gelangen; hier sind insbesondere Typhus, Cholera, Scharlach, Diphtherie, Pocken zu nennen. Epidemiologische Erfahrungen bei ALMQUIST[58], SCHLEGTENDAL[59], VON FREUDENREICH[60], GOYON BOUCHEREAU & FOURNIAL[61], FREEMAN[62]. — E. KLEIN[63] und EYRE[63a] gelang je einmal der Nachweis echter Diphtheriebazillen in Marktmilch. — Rohe Milch ist für Cholerabazillen kein geeigneter Nährboden (CUNNINGHAM[64], UFFELMANN[65], WEIGMANN[66], FRIEDRICH[67], HESSE[68]); Vermehrung findet meist gar nicht oder doch nur in den ersten Stunden statt; dann beginnt rasch fortschreitendes Absterben, das bei 15–20° meist schon nach 12 Stunden, bei 37° sogar schon nach 6—8 Stunden beendet ist; doch können noch nach 2 Tagen (BASENAU[69]) und selbst in saurer geronnener Milch (nach HESSE[68] sogar wochenlang) Cholerabazillen gefunden werden; in Buttermilch sind Cholerabazillen einige Stunden haltbar (KISTER[70]). Gekochte Milch ist ein guter Nährboden für Cholerabazillen (außer, wenn die Dauer des Kochens zu lang war, z. B. 3 Stunden — HESSE[68]); auch beträgt die Lebensfähigkeit bis zu 10 Tagen und mehr. — Typhusbazillen halten sich in roher, und selbst in spontan gesäuerter Milch lange lebensfähig, bis 3—4 Monate (CANTLEY[71], BOLLEY & FIELD[72]); betreffs Buttermilch sind divergierende Angaben zu verzeichnen; nach BOLLEY & FIELD[72] Lebensdauer bis zu 3 Monaten, nach E. FRÄNKEL & KISTER[73] nur wenige Tage; möglicherweise spielten Artverschiedenheiten der konkurrierenden Saprophyten dabei eine wichtige Rolle. — In Butter und Käse sterben Cholera- und Typhusbazillen rasch ab, nach 1 bis mehreren Tagen (WEIGMANN & ZIRN[74], ROWLAND[75]). — Diphtheriebazillen zeigen in roher Milch üppiges, in sterilisierter nur beschränktes Wachstum (SCHOTTELIUS[76]); umgekehrte Angaben bei MONTEFUSCO[77]; letzterer Autor fand sie in Butter 2 Tage lebensfähig.

II. Fleisch. Betreffs der Uebertragung des Milzbrands durch Fleisch und bezüglich der verschiedenen Fleischvergiftungen vgl. Bd. II. Das Fleisch tuberkulöser Schlachtiere (sofern dasselbe frei von Perlsuchtknoten) ist nur bei sehr hochgradiger Allgemeininfektion als gefährlich anzusehen (PEUCH[78], STEINHEIL[79], KASTNER[80a]); auch das (zuweilen zur

Wurstbereitung verwendete) Blut kann dann infektiös sein (Bollinger[81]). Bei lokalisierter Tuberkulose hingegen ist das Fleisch nur selten infektiös und enthält höchstens spärliche T-B. (Bang[15], Kastner[80b], Galtier[82], Perroncito[83], Mac Fadyan[84], van der Sluys[85]). — Auf gebratenem Fleisch (vor Austrocknung geschützt) halten sich Cholerabazillen wenigstens 8 Tage lebensfähig (Uffelmann[65]).

III. Fische, Kaviar, Austern. Die Hypothese der Vermittlung der Lepra durch Fische ist wohl jetzt allgemein aufgegeben und sei daher nur der Vollständigkeit halber erwähnt. In Gegenden, wo Fische roh verzehrt werden (z. B. in Japan), könnte die Möglichkeit einer Cholerainfektion durch Fische aus verseuchtem Wasser in Betracht kommen (Dönitz[86]); auf frischen Fischen sah Friedrich Cholerabazillen 2 Tage, auf geräucherten 1 Tag (Uffelmann 4 Tage) lebend bleiben. Im Kaviar beobachtete C. Fränkel[87] eine Lebensdauer des Choleravibrio von 2 Tagen, Friedrich[67] von 3—6 Tagen; bei Aufbewahrung im Eisschrank, wie dies bei den Händlern üblich, erhalten sich die Bazillen noch länger (vgl. Bericht des Wiener hygienischen Instituts[88]). — Austern aus verunreinigtem Wasser (in der Nähe von Kanalausmündungen) scheinen insbesondere für die Verbreitung von Typhus in Betracht zu kommen. Eingehende Erhebungen über die Verhältnisse an englischen Küsten im 24th Report of the Local Government Board 1894/95[89]; epidemiologische Erfahrungen ferner bei Chantemesse[90], Newsholme[91] und Horcicka[92]. Allerdings ist der Nachweis von Typhusbazillen in solchen verdächtigen Austern meist nicht gelungen; positive Befunde nur je einmal bei Mosny[93] und E. Klein[89], negative von Sabatier, Ducamp & Petit[94], Herdman & Boyce[95a] (vgl. auch [92]); doch ist dies in Anbetracht der außerordentlichen Schwierigkeit der Untersuchung wohl zu verstehen. Dagegen sind alle Autoren über die lange Lebensdauer der in Austern experimentell eingeimpften Typhusbazillen einig (12—20 Tage; vgl. die obigen Autoren und E. Klein[89], nach Foote[96] sogar 30 Tage); zuweilen ist beobachtet, dass die Typhusbazillen in der Auster sich länger halten als im Seewasser; jedenfalls ist ihre Lebensdauer länger als der Zeitraum, der gewöhnlich zwischen Entnahme aus dem Austernpark und Konsum liegt. Glücklicher Weise scheint es, dass infizierte Austern durch Verweilen in reinem stets erneuertem Seewasser binnen wenigen Tagen von den pathogenen Keimen befreit werden können (vgl. [95b]). — Auch Cholerabazillen bleiben in Austern bis 18 Tage lebend (Wood[97]). — Aus Miesmuscheln hat Lustig[98] einen toxischen Bacillus gezüchtet; doch muss es dahingestellt bleiben, ob alle Fälle von Miesmuschelvergiftung bakteriellen Ursprungs sind.

IV. Eier könnten für die Verbreitung der Cholera in Betracht kommen; Wilms[99] wies nach, dass Cholerabazillen leicht, binnen 15—24 Stunden, in das Innere der Eier einwandern können, wenn z. B. die Eischale mit Choleradejekten beschmutzt war oder wenn die Eier in infiziertem Häcksel verpackt waren. Aehnliches ist von Saprophyten schon lange bekannt, insbesondere von Anaëroben, die schon im Genitalkanal des Huhnes in das Ei einzuwandern scheinen (Schottelius[76b]). In einem frischen Hühnerei ist einmal auch der Bac. pyocyan. nachgewiesen (Artault[100]).

V. Brod und anderes Gebäck. Klebrig- und Schleimigwerden des Brotes ist nach Uffelmann[65] auf Bakterien der Heubazillengruppe zurück-

zuführen. Cholerabazillen halten sich auf Scheiben von frischem Roggenbrot, wenn uneingehüllt der Luft ausgesetzt, wenigstens 1 Tag, wenn gut in Papier eingewickelt bis zu 3 Tagen, unter der Glasglocke vor Verdunstung geschützt bis über 1 Woche (UFFELMANN[65]). Auf Konditorwaren sah FRIEDRICH[67] Absterben nach längstens 24 Stunden, nur auf Biskuitkonfekt erst nach 1—4 Tagen.

VI. Gemüse und Früchte. Die Gefahr, dass durch Gemüse von Rieselfeldern Typhus verschleppt werden könne, scheint nur sehr gering zu sein, da keinerlei einschlägige Thatsachen berichtet sind; auch konnten GRANCHER und DESCHAMPS[100a] bei Besprengung des Bodens mit Typhusbazillenaufschwemmung nie Eindringen der Bazillen in die Pulpa der Pflanzen konstatieren, obgleich die Keime in den Boden bis 50 cm tief eindrangen. Dagegen ist sehr wohl Infektion seitens etwa zum Spülen des Gemüses verwendeten verseuchten Wassers zu fürchten; auf Blumenkohl halten sich Cholerabazillen 1—3 Tage (UFFELMANN[65]). Das Verhalten der Cholerabazillen auf Früchten ist sehr eingehend untersucht (Kaiserliches Gesundheitsamt[101], FRIEDRICH[67], LAWRINOWITSCH[102]); auf Fruchtfleisch erfolgt im allgemeinen rasches Absterben; doch bleiben die Bazillen auf süßen Kirschen, Birnen und Gurken einige Tage lebensfähig, und Melonen scheinen sogar einen guten Nährboden darzustellen. Auf der Oberfläche der Früchte vermögen sich die Bazillen viele Tage lebend zu erhalten, wenn nur die schädigenden Einflüsse der Austrocknung und des Lichtes nicht einwirken können; sogar Fäulnis und Schimmelbildung scheint sie nicht zu stören.

VII. Verschiedene Getränke und Tabak. In Weinen verschiedenster Sorte sterben Cholerabazillen sehr rasch, binnen 5—20 Minuten ab (vgl. [67] und [101], sowie Pick[103]); letzterer Autor fand sogar in Mischungen von Wein und Wasser, selbst im Verhältnis von 1 : 3, Absterben binnen weniger Minuten, und glaubt dies als einfaches prophylaktisches Mittel in Cholerazeiten empfehlen zu sollen. Sogar der, viel widerstandsfähigere, Typhusbacillus stirbt in Apfelwein (von mindestens 2% Acidität) binnen 2—18 Stunden ab. — In Bier erfolgt das Absterben des Choleravibrio gleichfalls rasch, spätestens nach 24 Stunden (WEYL[104]; vgl. [101] und [67]). Maßgebend ist hier, wie beim Wein, nicht der Alkohol, sondern die Acidität. — Von verschiedenen Erfrischungsmitteln (Sirup, Liqueur), die dem Trinkwasser zugesetzt werden, fand GORINI[105] nur Tamarinden-, Anis- und Mistraliqueur wirksam (in 10% Lösung Absterben der Cholerabazillen binnen 5 Minuten); die übrigen waren indifferent oder sogar wachtumsbegünstigend. —

In Kakao- und Theeaufguss schwacher Konzentration (1%) können Cholerabazillen bis 1 Woche leben; in 4%igem Theeaufguss erfolgt jedoch Absterben schon nach 1 Stunde, in 6% Kaffee nach 2 Stunden, bei Zufügung von Milch oder Cichorie erst nach 5 Stunden (FRIEDRICH[67]).

Auf trockenem Tabak und Cigarren ist stets rasches Absterben (längstens nach 7 Stunden) beobachtet ([67] und [102]); nach WERNICKE[106] erfolgt das Absterben sogar rascher als bei Antrocknung auf Deckgläschen; aber auch auf feucht gehaltenen Cigarren und in Schnupftabak Absterben binnen 24 Stunden; hierbei sind Acidität und Konkurrenz von Saprophyten wirksam.

Litteratur.

I. Milch- und Molkereiprodukte. [1] FLÜGGE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 1895. — [2] R. KOCH, Deutsche med. Wochenschr., 1901. — [3] WEBER, Arb. Kaiserl. Ges. Amt, 18, 108. — [4] KUDINOW, Ztschr. f. Tiermedizin, 2, 149. — [5] HERR & BENINDE, Ztschr. f. Hyg., 38, 152, 1901. — [6] HOLST, ref. Baumgartens Jahresber., 1895, 52. — [7] JAEGER, Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 16. — [8] BECK, Deutsche Zeitschr. f. öffentl. Gesundheitspfl.,

1900, 430. — [9] Rabinowitsch, Dtsch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 26. — [10] Bonhoff, Hyg. Rundschau, 1900, 913. — [11] Gaffky, Deutsche med. Wochenschr., 1892, 297. — [12] Bollinger, Ärztl. Intelligenzblatt, 1880, 409. — [13] May, Arch. f. Hyg., I, 121. — [14] Stein, Inaug.-Diss., Berlin 1894. — [15] Bang, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, 17, 1. — Congrès d'hygiène et de démographie, London 1891. — [16] Hirschberger, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 44, 500. — [17] Fiorentini, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 698. — [18] Friis, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., 19, 115 u. 20, 195. — [19] Schroeder, ref. Baumgartens Jahresber., 1894, 729. — [20] ebd., 1893, 744. — [21] Obermüller, a) Hyg. Rundschau, 1895, 877; b) ebd., 1897, 712. — [22] Petri, Arb. Kais. Gesundh.-Amt, Bd. 14, 1. — [23] Buege, Inaug.-Diss., Halle 1896. — [24] E. Klein, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 111. — [25] Nocard, Les tuberculoses animales, Paris 1895. — Nocard & Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux, Paris 1898. (Masson). — [26] Délépine, zit. nach 33. — [27] Ravenel, ref. Baumgartens Jahresber., 1898, 525. — [28] Kühnau, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., 28, 448, 1900. — [29] Kunth, ebd., 28, 448. — [30] Tonzig, [31] Santori, [32] Nonewitsch, ref. ebd., Bd. 29, 955, 1901. — [33] Rabinowitsch & Kempner, Ztschr. f. Hyg., Bd. 31, 137; Centr. f. Bakt., I. Abt., 26, 289, 1899. — [34] Ostertag, a) Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene, 1899, Nr. 9 u. 10; b) ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 768; 1894, 728. — [36] Rabinowisch, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 90, 1897; Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 32; b) ebd., 1899. — [37] Schuchardt, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 354, 1897. — [38] Abenhausen, Inaug.-Diss., Marburg 1900. — [39] Baumgarten, Baumgartens Jahresber., 1896. — [40] Herbert, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, Nr. 10/11, 1900. — [41] Markl, Wiener klin. Wochenschr., 1901, Nr. 10. — [42] Brusaferro, ref. Baumgartens Jahresber., 1890. — [43] Roth, Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1894, 521. — [44] Hormann & Morgenroth, Hyg. Rundschau, 1898, 217 u. 1081. — [45] Gröning, Centralzeitung f. Veterinär-, Viehmarkt- u. Schlachthof-Angelegenheiten, 1897, Nr. 14/15. — [46] Korn, Arch. f. Hyg., Bd. 36, 57. — [47] Weissenfels, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 48. — [48] Ascher, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32. — [49] Coggi, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 836. — [50] Hellström, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 542. — [51] Morgenroth, Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 22. — [52] Annett, Lancet, 1900, 159. — [53] Michaelis, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 30. — [54] Heim, Arb. Kais. Gesundh. Amt, 1899. — [55] Gasperini, ref. Baumgartens Jahresber., 1890. — [56] Laser, Zeitschr. f. Hyg., 10, 153. — [57] Harrison, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 310. — [58] Almquist, Deutsche Vierteljahrsschr., f. öffentl. Gesundheitspflege, 21, 327. — [59] Schlegtendal, ebd., 1900, Nr. 2. — [60] v. Freudenreich, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 240. — [61] Goyon, Bouchereau & Fournial, Revue d'hygiène et de police sanit., 1892, Nr. 11. — [62] Freeman, Med. Record, 1896, 28 march. — [63] E. Klein, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 111. — [63a] Eyre, Brit. med. Journ., 1899, II, 586. — [64] Cunningham, Arch. f. Hyg., 12, 133. — [65] Uffelmann, Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 48. — [66] Weigmann, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., 16, 786, 1894. — [67] Friedrich, Arb. Kais. Gesundh. Amt, 8, 465. — [68] Hesse, Ztschr. f. Hyg., Bd. 17, 238, 1894. — [69] Basenau, Arch. f. Hyg., 23, 170. — [70] Kister, ref. Münch. med. Wochenschr, 1898, Nr. 22. — [71] Cantley, Local Government Report, 1897, Suppl. — [72] Bolley & Field, Centr. f. Bakt., II. Abt., Bd. 4, 881, 1898. — [73] E. Fränkel & Kister, Münch. med. Wochenschr., 1898, 197. — [74] Weigmann & Zirn, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 15, 286, 1899. — [75] Rowland, Brit. med. Journ., 1895, I, 1392. — [76] Schottelius, a) Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 20, 897, 1896; b) Arch. f. Hyg., 34, 219, 1899. — [77] Montefusco, ref. Baumgartens Jahresber., 1896, 224.

II. Fleisch. [78] Peuch, ref. ebd., 1888, 211. — [79] Steinheil, Münch. med. Wochenschr., 1889, Nr. 40/41. — [80] Kastner, a) ebd., 1892, Nr. 20; b) ebd., Nr. 34/35. — [81] Bollinger, ebd., 1893, Nr. 50. — [82] Galtier, ref. Baumgartens Jahresber., 1891, 787; 1892, 696; 1893, 744. — [84] ref. ebd., 1892, 697. — [83] Perroncito, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 11, 429, 1892. — [85] van der Sluys, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 149, 1900.

III. Fische, Kaviar, Austern. [86] Dönitz, Zeitschr. f. Hyg., I, 405. — [87] C. Fränkel, Hyg. Rundschau, 1892, Nr. 22. — [88] Bericht des Wiener bakteriol. u. hygien. Instituts, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 336. — [89] 24th Annual Report of the Local Government Board, 1894/95, Suppl., London 1896. — [90] Chantemesse, zit. ebd. (am Ende). — [91] Newsholme, Brit. med. Journ., 1896, II, 639. — [92] Horcicka, Wiener med. Wochenschr., 1900, Nr. 2/3. — [93] Mosny, Revue d'hygiène et de police sanit., XXI, 1056. — [94] Sabatier, Ducamp & Petit, C. r. de l'acad. d. sciences, Paris, tome 125, 685. — [95] Herdneau & Boyle, Proceed. of the Royal Society, 64, 239, 1899. — [96] Foote, Medical News, 1895, 23 march. — [97] Wood, Brit. med. Journal, 1896, II, 466, 759, 852. — [98] Lustig, Archiv. p. l. scienze mediche, XII, 17.

IV. Eier. [99] WILMS, Hyg. Rundschau, 1894, Nr. 22. — [100] ARTAULT, C. r. soc. biolog., 1893, p. 78.
V. —
VI. Gemüse und Früchte. [100a] GRANCHER & DESCHAMPS (Arch. de physiol. norm. et pathol., 1893, p. 33). — [101] Veröffentlichungen d. Kaiserl. Gesundh.-Amts, 1892, Nr. 42. — [102] LAWRINOWITSCH, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 333.
VII. Verschiedene Getränke und Tabak. [103] PICK, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 12, 293, 1892; Arch. f. Hyg., Bd. 19, 51. — [104] WEYL, Dtsch. med. Wochenschr., 1892, Nr. 37. — [105] GORINI, ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 369. — [106] WERNICKE, Hyg. Rundschau, 1892, Nr. 21.

V. Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien in der unmittelbaren Umgebung der Menschen.

I. In der Wohnung spielt zunächst die Luftinfektion eine bedeutsame Rolle, worüber bereits früher eingehend verhandelt ist. Hier sei nur nochmals darauf hingewiesen, wie schwierig, ja unmöglich oft die Unterscheidung zwischen Luft- und Kontaktinfektion ist; dies gilt besonders von dem Vorkommen pathogener Bakterien im Wohnungsstaub, wobei zuweilen die Uebertragung auf beiden Wegen, häufiger jedoch nur durch Kontakt möglich ist. Des Zusammenhangs halber und um eine kritische Würdigung der einzelnen Fälle nach den genannten beiden Gesichtspunkten der Uebertragung zu ermöglichen, sind alle Beobachtungen über das Vorkommen von Krankheitserregern im Staube bewohnter Räume im folgenden zusammengestellt; betr. der durch Luftuntersuchungen gewonnenen Befunde vgl. oben S. 176.

Am eingehendsten sind diese Verhältnisse für den Tuberkelbacillus untersucht. CORNET[1a] wies nach, dass Tuberkelbazillen sich im Staube von Räumen, die von Phthisikern bewohnt sind, nur dann vorfinden, wenn die betr. Patienten mit ihrem Sputum leichtsinnig umgehen (Ausspucken auf den Fußboden u. s. w.); in Räumen dagegen, deren Bewohner ihren Auswurf stets in zweckentsprechende Spuckschalen entleeren, und wo jede Verspritzung und Verstreuung des Sputums vermieden wird, fanden sich keine Tuberkelbazillen. Nachprüfungen durch KRÜGER[2], KIRCHNER[3] und HANCE[4] bestätigten die CORNETschen Befunde, wobei sich gleichzeitig herausstellte, dass die Infektionsgefahr nicht so groß war, als ursprünglich, nach CORNET, zu erwarten gewesen; KIRCHNER fand nur ein einziges Mal T-B, und zwar auf dem Nachttisch, wo das Spuckglas gestanden hatte! KELSCH[5] hatte sogar bei Untersuchung des Fußbodenstaubes in französischen Kasernen nur negative Befunde; desgleichen KUSTERMANN[6] in einem von zahlreichen Phthisikern bewohnten Gefängnis. Weitere positive Befunde wurden erhoben von CADÉAC & MALET[7], MOOR[8], HERON und CHAPLIN[9], MILLER[10] (? — nur durch mikroskopische Untersuchung festgestellt!), MAXIMOWITSCH[11] (im Dielenstaub russischer Krankenhäuser in 43% der Fälle!). VOLLAND[12] glaubt sogar in dem durch Tuberkelbazillen infizierten Fußbodenstaub die wichtigste Ansteckungsquelle für die Tuberkulose (zumal im Kindesalter) zu sehen, — eine Auffassung, gegen die allerdings gewichtige Bedenken erhoben werden können (vgl. BAUMGARTENS Kritik in seinem Jahresber. 1899). Im Staube von Eisenbahnwagen wurden T-B zuerst von PRAUSNITZ[13] und zwar in relativ geringer Menge gefunden; derselbe Autor stellte später fest, dass schon die vor der Abfahrt übliche gewöhnliche Reinigung genügt,

um die T-B zum Verschwinden zu bringen; auch PETRI[14] fand im Schlafwagenstaub nur in 3% der Fälle T-B, und konnte überdies nachweisen, dass die Verunreinigung durch Bakterien um so häufiger war, je niedriger die Klasse der Eisenbahnwagen (am meisten in der vierten, am wenigsten in der ersten Klasse). Nach CORNETS[1b] zusammenfassender Uebersicht sind bisher etwa 400 Staubproben aus Phthisikerräumen untersucht worden. Ganz neuerdings hat noch HEYMANN[16] die Resultate mehrerer unter FLÜGGES[15] Leitung angestellter Versuchsreihen, mit im ganzen 120 untersuchten Staubproben mitgeteilt; aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, dass der größte Teil der genannten positiven Befunde nur für Kontakt-, nicht aber für Luftinfektion in Betracht kommen kann. Zwei parallele Versuchsreihen, in denen an den gleichen Stellen einmal, nach der CORNETschen Versuchsanordnung, der Staub mittels feuchter Schwämmchen abgerieben wurde, ein anderes Mal jedoch nur der lose aufliegende flugfähige Staub mit einem feinen Pinsel abgestäubt wurde, ergaben für die letztere (allein für Luftinfektion in Betracht kommende) Anordnung dreimal weniger positive Befunde als nach dem ursprünglichen Verfahren CORNETS. Dazu kommt weiterhin, dass ein großer Teil der Entnahmestellen dem Kontakt seitens des Patienten ausgesetzt war, und dass mithin die T-B. an diese Stellen ebensowohl durch direkte oder indirekte Berührung, als durch Luftübertragung gelangt sein konnten. Als praktisch wichtiges Ergebnis folgt aus diesen Versuchen nach FLÜGGE, dass »flugfähiger tuberkelbazillenhaltiger Staub in Phthisikerräumen relativ selten ist« und dass eine Gefahr, durch Stäubcheninhalation infiziert zu werden, wohl nur während des Aufwirbelns großer Staubmassen vorhanden ist.

Von Sputumproben, die in öffentlichen Gebäuden und Tramwagen gesammelt waren, finden BISSELL & ORR[16a] ca. 6% tuberkelbazillenhaltig.

Von Befunden anderer pathogener Bakterien in Wohnungen seien genannt:

Der Tetanusbacillus wurde von BONOME[17] im Schutt eines eingestürzten Gebäudes, von HESPE[18], EMMERICH[19] und HEINZELMANN[20] in Zwischendeckenfüllungen gefunden; und zwar stammt letzterer Befund aus einer Wohnung, wo mehrere Todesfälle an Tetanus sich ereignet hatten. Diese Befunde sind um so wichtiger, als der Tetanusbacillus an Holzsplittern sich sehr lange virulent erhält (VON EISELSBERG[21] 2 Jahre, HENRIJEAN[22] 11 Jahre!).

Bazillen des malignen Oedems sind von RULLMANN[23] und UTPADEL[24] gleichfalls in Füllböden nachgewiesen. Verschiedene Eiterkokken, Pneumokokken, Pyocyaneus und einmal den Typhusbacillus fand SOLOWJEW[25] im Staub russischer Hospitäler; ferner entdeckte JAEGER[26] im Fußboden einer Kaserne, in der epidemische Cerebrospinal-Meningitis ausgebrochen war, — sowie in einer anderen Kaserne, wo gehäufte Pneumoniefälle aufgetreten waren, — Kokken, die sich in nichts vom Meningococcus unterscheiden. NETTER[27] fand noch nach 4 Wochen im Staub eines Krankenzimmers hochvirulente Pneumokokken.

Betreffs Diphtheriebazillen existieren positive Befunde seitens WRIGHT & EMERSON[28], RITTER[29] und SHARP[30]; doch ist in letzteren beiden Fällen die Identität der gefundenen Mikroben mit dem Diphtheriebacillus nicht hinreichend begründet; negative Befunde werden von SCHLICHTER[33], HEYMANN[31] und KOBER[32] gemeldet. — Epidemiologische Erfahrungen, besonders aus Egypten, sprechen dafür, dass der Fußboden auch bei Pest eine sehr wichtige Rolle

als Infektionsträger spielt (teils direkt, teils durch Vermittlung der Ratten); der direkte Nachweis des Pestbacillus im Fußboden ist allerdings noch nicht erbracht, abgesehen von einer, wahrscheinlich irrigen Angabe KITASATOS. Vor allem halten sich die unbekannten Erreger der akuten Exantheme sicherlich lange Zeit in der infizierten Wohnung.

Nächst dem Fußboden sind besonders staubige, selten gereinigte Teppiche und Ecken als Infektionsträger zu fürchten; ferner dunkle, staubige Treppenhäuser, Geländer und Thürgriffe (VON ESMARCH[35]).

II. Die Bedeutung der Kleidung als Infektionsträger ist durch zahlreiche epidemiologische Erfahrungen, und schon lange vor der bakteriologischen Aera, über allen Zweifel erhoben, insbesondere für akute Exantheme, Wundinfektionskrankheiten, Pest und Cholera. In seltenen Fällen kann sogar hierbei eine Vermehrung der pathogenen Keime erfolgen, so z. B. in feuchter Wäsche, die mit Choleradejekten getränkt ist. In den übrigen Fällen findet nur Konservierung der eingebrachten pathogenen Keime statt, diese aber meist in recht ausgiebigem Maße. So hält sich der Pestbacillus bei tropischer Temperatur, an Seidenfäden angetrocknet, 5 Tage, an verschiedene Stoffproben 6—8 Tage; bei niedrigerer Temperatur (15—18°) ist seine Lebensdauer bedeutend länger, bis 4 Wochen an Seidenfäden (Deutsche Pestkommission[36]); nach GOTSCHLICH[37] ist das Medium, in dem sich der Pestbacillus befindet, von ausschlaggebender Bedeutung; in Aufschwemmung mit Urin angetrocknet, geht er rasch zu Grunde, während er in schleimigem Medium (wo eine völlige Austrocknung nicht zustande kommt) lange lebensfähig bleibt und an Stoffproben bei 25—28° noch nach 4 Wochen lebend gefunden wurde. DE GIAXA & GOSIO[38] und GERMANO[39] fanden den Pestbacillus, an verschiedene Stoffen angetrocknet, bis 30 Tage, ABEL[40] sogar bis 60 Tage lebend. Cholerabazillen in Dejekten an Wäsche angetrocknet (lufttrocken) können bis 36 Tage lebend bleiben, im feuchten Zustand gar bis 7 Monate (KARLINSKI[41]); meist ist jedoch die Lebensdauer an Gewebe angetrockneter Cholerabazillen kürzer und beträgt nur 1—5 Tage (GAMALEIA[42], HESSE[43], BERCKHOLTZ[44], GERMANO[39]), oft sogar nur 3—5 Stunden (KOCH-GAFFKY[45]). Diphtheriebazillen leben nach GOLOWKOW[46] im feuchten Zustand auf verschiedenen Stoffen 3—4 Wochen, nach REYES[47] auf Leinwand 12 Tage. Typhusbazillen leben nach UFFELMANN[48] und GERMANO[39], an verschiedene Stoffe angetrocknet, 50—80 Tage. Pneumokokken in pneumonischem Sputum an verschiedene Stoffe angetrocknet, sah OTTOLENGHI[49] bis 70, SPOLVERINI[50] bis 140 Tage lebend bleiben. Selbst der sonst so empfindliche Gonococcus wurde von ULLMANN[51], in Eiter auf Leinwand gebracht, noch nach 3 Stunden lebend vorgefunden (nach 24 Stunden nicht mehr). — Besonders leicht der natürlichen Infektion ausgesetzt sind die Taschentücher, auf denen sich, nach JÄGER[52], in eingetrockneten Sekretmassen Tuberkelbazillen, Diphtheriebazillen, Streptokokken, Meningokokken u. s. w. lange Zeit lebend und virulent erhalten. Die Gefahr der Verbreitung der Infektionserreger von den Taschentüchern aus, durch Verstäubung, ist aber früher entschieden überschätzt worden. Versuche von BENINDE[53], unter FLÜGGES Leitung haben ergeben, dass von mit phthisischem Sputum beschmutzten Taschentüchern, so lange dieselben reichlich frisches Sputum enthalten, sich keine Teilchen ablösen, die eines Transports durch die Luft fähig wären; letzteres tritt nur unter Verhältnissen ein, die nur ausnahmweise in praxi sich ver-

wirklicht finden werden, nämlich wenn das nur mäßig beschmutzte Taschentuch mehrere Tage lang unbenutzt in der Tasche getragen wird, — und auch dann nur, wenn die Ablösung der Keime durch Zerren und Reiben der Tücher unterstützt wird. — Zählungen der in den gebräuchlichen Kleiderstoffen vorkommenden Keime sind von Seitz[54] und Nikolski[55] ausgeführt, die größten Keimzahlen finden sich in getragener Wolle. Eiterkokken wurden, selbst in stark verunreinigten Kleidungsstoffen, von Seitz, A. Fränkel[56] und Pfuhl[57] nur selten gefunden. Dagegen fanden Fontin[57a] und Karlinski[58] in alten getragenen Uniformstücken stets pathogene Keime, meist virulente Staphylo- und Streptokokken, oft Bact. coli und Pyocyaneus, Karlinski sogar einmal den Milzbrandbacillus! Desgleichen sah v. Hibler[59] durch einen in eine Schusswunde hineingerissenen Mantelfetzen Tetanus zustande kommen. Die Befunde pathogener Keime in alten Soldatenkleidern ist um so bedeutsamer, als Karlinski durch seine Schießversuche mit modernen Mantelgeschossen (nicht bei Weichbleigeschossen) nachwies, dass der ganze Schusskanal mit solchen infizierten Kleiderfetzchen austapeziert wird, und dass solche auch in das (ganz unverletzt scheinende) umgebende Gewebe hinein versprengt werden, — so dass Desinfektion und selbst Ausbrennuug des Schusskanals nutzlos bleiben. — Endlich sei erwähnt, dass Tuberkelbazillen in Staubproben von Damenschleppen nachgewiesen sind (Dixon[60]).

III. In Gebrauchsgegenständen, die mit infektiösen Kranken in Berührung gewesen, sind schon verschiedene Male pathogene Keime direkt nachgewiesen worden; so hat Abel[61] am Spielzeug eines diphtheriekranken Kindes (hölzerne Klötzchen eines Baukastens) noch nach 6 Monaten virulente Diphtheriebazillen nachgewiesen; so fand Dixon[60] in einer Zahnbürste eines Phthisikers Tuberkelbazillen, — du Cazal & Catrin[62] in Büchern aus einer Krankenhausbibliothek Staphylococc. pyog. aureus, — Vincent[63] auf Geldstücken häufig pyogene Kokken.

Solche relativ seltene positive Befunde sind natürlich nur mehr durch glückliche Zufälle ermöglicht; in Wirklichkeit ist die Ausstreuung der Infektionserreger und ihre Verbreitung durch Gebrauchsgegenstände jedenfalls sehr häufig. Das darf nicht wunder nehmen, wenn man bedenkt, dass viele pathogene Keime sich unter solchen Umständen in der Außenwelt lange Zeit lebensfähig erhalten können. So ermittelte Uffelmann, dass Cholerabazillen, auf Druckpapier angetrocknet, in einem zugeklappten Buch mindestens 17 Stunden, auf dem in ein Briefkouvert eingeschlossenem Papier wenigstens 23 1/2 Stunden, auf Postkarten wenigstens 20 Stunden lebend sich erhalten können; auch du Cazel & Catrin fanden Streptokokken, Pneumokokken und Diphtheriebazillen in Büchern (bei künstlichen Infektionsversuchen) mehrere Tage lebend. Auf Münzen sterben Cholerabazillen schon binnen 10—30 Minuten nach dem Antrocknen ab (Uffelmann); auf Silber- und Kupfermünzen erfolgt das Absterben (der chemischen Wirkung wegen) viel rascher als auf Goldmünzen; pyogene Kokken halten sich auf letzteren bis 7 Tage, während sie auf anderen Münzen nach höchstens 18 Stunden abgestorben sind (Vincent). Besondere praktische Bedeutung hat der durch v. Esmarch[35] erbrachte Nachweis, dass die in der Haushaltung übliche Reinigungsmethode des Ess- und Trinkgeschirrs (Auswaschen und nachträgliches Abreiben mit trockenem Tuch) nicht ausreicht, um etwa anhaftende Bakterien sicher zu beseitigen. Selbst bei kurzdauernder (unter 10 Minuten) Anwendung von 50° heißem Spülwasser und nachträglichem Abtrocknen ließen sich noch vorher angetrocknete Streptokokken, Diphtheriebazillen und Tuberkelbazillen nach-

weisen. Erstere beiden Mikroben blieben, an Alfenidgabel angetrocknet, bis 8 Stunden lebend, an eiserner Gabel sogar bis 24 Stunden; diese Zeiträume sind länger als die Zeit, die in der Regel zwischen 2 Mahlzeiten verstreicht; es kann also die von einem Kranken infizierte Gabel bei der nächsten Mahlzeit eine andere gesunde Person infizieren. Als einfachstes, sicher und schnell wirkendes Mittel erwies sich Abwaschen mit 50° warmer 2% Sodalösung. — Als Beispiel dafür, wie durch gemeinsames Gerät und Geschirr selbst sehr empfindliche Mikroben verbreitet werden können, sei nur noch die bekannte Syphilisübertragung bei Glasbläsern (durch Benutzung des gleichen Blasrohrs) erwähnt. — In ophthalmologischer Hinsicht interessant ist die Angabe HAMILTONS[65] und VON SICHERERS[66], wonach sich in chinesischer Tusche (die zum Tätowieren von Hornhautflecken benutzt wird), pathogene Kapselbazillen finden, die Hornhautgeschwüre verursachen können. —

IV. Von Waren kommen nur getragene Kleidungsstücke und Lumpen als Uebertragungsmittel menschlicher Infektionskrankheiten in Betracht; tierische Häute sind häufig das Vehikel für die Milzbrandübertragung; vgl. darüber sowie über die sogenannte »Hadernkrankheit« im speziellen Teil beim »Milzbrandbacillus«.

Litteratur.

I. Wohnung. — [1] CORNET, a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 191; b) »Die Tuberkulose« (NOTHNAGELS Specielle Pathologie und Therapie, Bd. 14, Heft 3, Wien 1900). — [2] KRÜGER, Inaug.-Diss., Bonn 1889. — [3] KIRCHNER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 153, 1895. — [4] HANCE, Med. Record, 1897, 217. — [5] KELSCH, Annales d'hygiène publ., Série III, tome 41, 214. — [6] KUSTERMANN, Münchener med. Wochenschr., 1891, Nr. 44/45. — [7] CADÉAC & MALET, ref. Baumgartens Jahresber., 1888, 190. — [8] MOOR, ref. ebd., 1893, 645. — [9] HERON & CHAPLIN, Lancet, 1894, I, 14. — [10] MILLER, Brit. med. Journal, 1894, I, 62. [11] MAXIMOWITSCH, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 128, 1895. — [12] VOLLAND, Ztschr. f. klin. Med., 23, 50; Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 47. — [13] PRAUSNITZ, Archiv f. Hyg., 1891, 192. — [14] PETRI, Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 9, 111. — [15] FLÜGGE, Ztschr. f. Hyg., Bd. 38, 1, 1901. — [16] HEYMANN, ebd., S. 21. — [16a] BISSELL & ORR, ref. Hyg. Rundschau, 1899, 1178. — [17] BONOME, Fortschritte der Medicin, 1887, V, 690. — [18] HESPE, Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 14. — [19] EMMERICH, Abschnitt »Wohnung« in v. Pettenkofers u. v. Ziemssens Handbuch d. Hygiene, 1894. — [20] HEINZELMANN, Münch. med. Wochenschr., 1891, Nr. 10/11. — [21] v. EISELSBERG, Wien. klin. Wochenschr., 1888, Nr. 10—13. — [22] HENRIJEAN, ref. Baumgartens Jahresber., 1892, 183. — [23] RULLMANN, Inaug.-Diss., München 1895. — [24] UTPADEL, Archiv f. Hyg., Bd. 6, 359. — [25] SOLOWJEW, zit. nach CONCORNOTTI, C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 493, 1899. — [26] JAEGER, Deutsche med. Wochenschr., 1899, 472. — [27] NETTER, C. r. soc. biol., 1897, 29 mai. — [28] WRIGHT & EMERSON, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, S. 42, 1894. — [29] RITTER, Verhandl. d. X. Versammlung d. Gesellschaft f. Kinderheilk., Wiesbaden 1894. — [30] SHARP, und [31] HEYMANN, zit. nach [32] KOBER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 450, 1899. — [33] SCHLICHTER, Archiv f. Kinderheilk., Bd. XIV. — [34] KITASATO, Lancet, 1894, II, Nr. 8. — [35] v. ESMARCH, Hyg. Rundschau, 1901, Nr. 2.

II. Kleidung. — [36] Deutsche Pest-Commission, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheits-Amt, Bd. 16, 275 ff.; Deutsche med. Woch. 1897. — [37] GOTSCHLICH, Zeitschr. f. Hyg. 35, 238 ff., 1900. — [38] DE GIAXA & GOSIO, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, 431. — [39] GERMANO, Zeitschr. f. Hyg., 26, 281, 1897. — [40] ABEL, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 21, 497, 1897. — [41] KARLINSKI, ebd. Bd. 17, 177, 1895. — [42] GAMALEIA, Dtsch. med. Wochenschr., 1893, 1250. — [43] HESSE, Zeitschr. f. Hyg. 14, 30, 1894. — [44] BERCKHOLTZ, Arb. d. Kaiserl. Gesundheits-Amts Bd. 5, 1. — [45] KOCH & GAFFKY, ebd. Bd. III, 167, 1887. — [46] GOLOWKOW, ref. Baumgartens Jahresber. 1895, 204. — [47] REYES, ref. ebd. 1895, 203. — [48] UFFELMANN, Berlin. klin. Wochenschr., 1893, 617. — [49] OTTOLENGHI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 170, 1899. — [50] SPOLVERINI ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 55. — [51] ULLMANN, Wien. med. Blätter, 1897, Nr. 43. — [52] JÄGER, Dtsch. med. Wochenschr., 1894, 409. — [53] BENINDE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 193, 1899. — [54] SEITZ, Inaug.-Diss., München 1893. — [55] NIKOLSKI, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 367, 1895. — [56] A. FRÄNKEL, Wien. klin. Wochenschr., 1888, Nr. 30/31. — [57] PFUHL, Zeitschr. f. Hyg. 13, 487. — [57a] FONTIN,

Inaug.-Diss., Petersburg 1889. — [58] Karlinski, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18, 97, 1895; Bd. 22, 310 u. 386, 1897. — [59] v. Hibler, ref. Baumgartens Jahresber. 1893, 168. — [60] Dixon, ref. ebd. 1892, 719.

III. Gebrauchsgegenstände. — [61] Abel, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 14, 756, 1893. — [62] du Cazal & Catrin, Ann. Pasteur, Bd. 9, 865. — [63] Vincent, Ann. d'hyg. publ., t. 24, 383. — [64] Uffelmann, Berlin. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 48. — [65] Hamilton, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1898, Nr. 6. — [66] v. Sicherer, Archiv f. Augenheilkunde, Bd. 39, 22.

W. Vorkommen und Verhalten der pathogenen Bakterien in Abfallstoffen.

I. Menschliche Abgänge. Die Faeces können neben zahlreichen Saprophyten (unter denen übrigens auch einige gelegentlich pathogene Wirkungen entfalten), einige der gefährlichsten Krankheitserreger, als Typhus- und Cholerabazillen, Ruhrerreger, Tuberkelbazillen, enthalten. Der Harn kann Typhusbazillen in ungeheurer Menge enthalten. Mit dem Sputum können Tuberkel- und Diphtheriebazillen, die Erreger der Pneumonie, der Influenza, des Keuchhustens und die verschiedenen Eiterkokken in die Außenwelt gelangen. Hautschuppen, Nägelschmutz, Waschwasser, Reste von Verbandstoffen u. s. w. können Eiterkokken und vor allem die (noch unbekannten) Erreger der exanthematischen Krankheiten (Masern, Scharlach, Pocken u. s. w.) enthalten. Betreffs aller Einzelheiten dieser und anderer infektiöser Exkrete vgl. S. 159 ff. Kapitel »Ausscheidung der Infektionserreger«.

Ueber die Lebensdauer pathogener Keime in Faeces ist folgendes ermittelt: Cholerabazillen, in Kultur faulenden Faeces beigemischt, sah Uffelmann[1a] meist schon am zweiten Tag zu Grunde gehen und nie länger als 4 Tage sich erhalten; Harnzusatz schien das Absterben besonders zu beschleunigen. Viel länger als unter diesen unnatürlichen Bedingungen, ist jedoch ihre Lebensfähigkeit in Choleradejektionen; bei Aufbewahrung derselben sah Lubarsch[2] noch nach 8 Tagen keine Abnahme der Choleravibrionen; nach 15 Tagen war beträchtliche Abnahme zu konstatieren, doch noch nach 3 Wochen waren vereinzelte Exemplare nachzuweisen. Aehnliche Resultate hatten Abel & Claussen[3]; meist betrug die Lebensdauer der Cholerabazillen 20 Tage, einmal 29 Tage, manchmal hingegen nur 1—3 Tage; je mehr Fäulnismikroben anwesend waren, desto rascher gingen die Choleravibrionen zu Grunde. Damit stimmt überein, dass Cholerabazillen in Kanalwasser um so rascher absterben, je mehr demselben Fäkalstoffe beigemengt sind (Stutzer[4]). Beispiele von auffallend langer Lebensdauer werden von Karlinski[5a] (52 Tage) und Wlaew[6] (6 Monate) berichtet. — Typhusbazillen halten sich nach Uffelmann[1b] viele Monate; anfangs scheint unter gewissen Umständen sogar Vermehrung möglich zu sein; auch Karlinski[5b] beobachtete Lebensfähigkeit durchschnittlich bis 3 Monate; bei Anwesenheit zahlreicher Saprophyten (und insbesondere solcher, die die Gelatine verflüssigen) erfolgte das Absterben in viel kürzerer Zeit, unter Umständen schon nach 10 Tagen. — Auch Tuberkelbazillen halten sich in faulendem Substrat sehr lang lebend, z. B. tuberkulöses Sputum in Kanaljauche über 5 Monate (Eichhorn[7]) (vgl. auch weiter unten); von besonderem Interesse ist die von Hormann & Morgenroth[8], sowie Nicolas & Lesieur[9] gemachte Beobachtung, dass sich in den Faeces von Fischen, die mit tuberkulösem Sputum gefüttert werden, lebende

virulente Tuberkelbazillen vorfinden und bis 1 Monat nach der Fütterung konstatiert werden können. — Der Tetanusbacillus ist ein häufiger Darmbewohner und vermag sich im Darminhalt oft sogar stark zu vermehren; durch den Kot des Menschen und der verschiedensten Tierspecies erfolgt wahrscheinlich seine ubiquitäre Verbreitung (SORMANI[10], SANCHEZ TOLEDO & VEILLON[11]). Aehnlich verhält sich der Bac. enteritid. sporogen. KLEIN[12a]. Pestbazillen, sterilem Kot beigemischt, bleiben nur 4—5 Tage lebend (Deutsche Pestkommission[13]) — In feucht aufbewahrtem, faulenden Sputum bleiben Pestbazillen 10 Tage lebend und virulent (Deutsche Pestkommission[13], GOTSCHLICH[14]), Pneumokokken zwischen 55 und 140 Tagen (SPOLVERINI[15]); Tuberkelbazillen bewahrten ihre Virulenz nach DE TOMA[16] bis 3—11 Tage, ihre Lebensfähigkeit bis 14 Tage; Rotzbazillen widerstehen der Fäulnis 14—24 Tage (CADÉAC & MALET[17a]).

II. Tierische Abgänge. — Mist und Dünger. Mit den tierischen Abgängen können die Erreger der verschiedensten epizootischen Krankheiten in die Außenwelt gelangen. Da in die Mist- und Düngerhaufen sehr häufig auch menschliche Abgänge (und mit ihnen auch für den Menschen pathogene Keime) gelangen und demnächst bei der Düngung des Bodens eventuell verbreitet werden könnten, so ist auch die Kenntnis des Verhaltens menschlicher Infektionserreger im Mist und Dünger von praktischer Wichtigkeit. Nach den eingehenden Untersuchungen GÄRTNERS[18] bleiben Cholera- und Typhusbazillen im Mist etwas über 1 Woche lebendig; der Schweinerotlaufbacillus erhält sich 14 Tage; die Erreger der hämorrhagischen Septikämieen, sowie der Tuberkelbacillus bleiben während mehrerer Monate lebensfähig und können überwintern. Ausschlaggebend ist der Einfluss der Temperatur; die Resistenz ist im Winter größer als im Sommer; wird durch geeignete »Packung« die Temperatur im Innern des Misthaufens längere Zeit auf 60—70° gebracht, so erweisen sich binnen wenigen Tagen alle nicht-sporenbildenden Arten als abgestorben. Zu ganz ähnlichen Resultaten wie GÄRTNER gelangte EICHHORN[7] für den Tuberkelbacillus, TAUFFER[19] für den Cholerabacillus; letzterer Autor sah den Cholerabacillus im Mist binnen der ersten 24 Stunden sich sogar vermehren; auch konstatierte er, dass das Absterben im frischen Mist rascher erfolgte als im alten. Das Contagium der Maul- und Klauenseuche ist im Dünger nach 8 Tagen abgestorben (HECKER[20]); auch hier ist die bei der Lagerung des Mistes zustande kommende Temperaturerhöhung das wirksame Moment; in den oberflächlichen Schichten des Mistes gelingt die Abtötung gleichfalls leicht durch Ueberschichten ($^1/_3$—$^1/_2$ m) mit einer Lage nicht infizierten Düngers. —

III. Haus- und Straßenkehricht sind in Bezug auf ihren Gehalt an pathogenen Mikroorganismen von sehr verschiedener Bedeutung. Während der erstere zahlreiche menschliche Abgänge (Sputum, Hautschuppen, Verbandreste u. s. w.) empfängt und, besonders in dunklen, selten gereinigten Wohnungen den Krankheitserregern die besten Bedingungen zur Konservierung gewährt, — besteht der Straßenkehricht schon größtenteils aus durchaus unverdächtigen Materialien, und etwa hineingelangende Infektionserreger sind überdies den bakterienfeindlichen Einwirkungen von Licht und Austrocknung ausgesetzt. Dementsprechend sind im Hauskehricht häufig verschiedene Erreger bekannter Infektionskrankheiten gefunden worden (vgl. oben die Angaben über Wohnungsstaub); dagegen gehören solche Befunde im Straßenkehricht zu den größten Seltenheiten; nur MANFREDI[21] und SCHNIRER[22] haben Tuberkelbazillen gefunden, während z. B. CORNET[23] trotz eingehendster Unter-

suchungen nur negative Ergebnisse hatte und überdies feststellen konnte, dass die Frequenz der Tuberkulose unter den Berliner Straßenkehrern geringer war als die der Gesamtbevölkerung. Die pathogenen Anaëroben und der Bac. enteritid. sporogen. KLEIN, die regelmäßige Bewohner verunreinigten Bodens sind, finden sich selbstverständlich auch fast stets im Straßenkehricht. —

IV. Menschliche Leichen- und Tierkadaver. Im Gegensatz zu Anschauungen der »vorbakteriellen« Zeit, die in beerdigten Leichen und Friedhöfen schwere Gefahren für die Verbreitung von Seuchen zu erblicken glaubten, haben exakte Versuche erwiesen, dass von der ordnungsgemäß beerdigten Leiche keine Infektionsgefahr mehr droht und dass die meisten Krankheitserreger (zumal die der großen Seuchen) in der Leiche verhältnismäßig rasch zu Grunde gehen. Cholerabazillen sah PETRI[24a] in beerdigten Leichen oft schon nach wenigen Tagen (positiver Befund 2 Tage post mortem in einer Choleraleiche von C. FRÄNKEL[25]), ausnahmslos aber und spätestens nach 1 Monat abgestorben: auch KLEIN[12b] und LÖSENER[26a] konstatierten nie eine längere Lebensdauer. Pestbazillen fand GOTSCHLICH[14] in exhumierten, vollständig verfaulten (Temp. 25—28°) Meerschweinchenkadavern noch nach 3, nicht mehr nach 5 Tagen, SATA[27] bis zu 16 Tagen, KLEIN[12b] bis zu 17—21 Tagen, YOKOTE[38] bis zu 22—30 Tagen; in faulenden Organen von Pestleichen fand die Deutsche Pestkommission[13] den Bacillus bis 4, GOTSCHLICH[14] bis 7 Tage lebend; möglicherweise ist die Lebensdauer noch etwas länger, und ist der Bacillus wegen der kolossalen Ueberwucherung durch Saprophyten nur nicht mehr nachweisbar. In den ersten 24 Stunden post mortem findet in den Organen sogar starke Vermehrung des Pestbacillus statt. — Typhusbazillen fanden PETRI[24b] und KLEIN[12b], bei künstlicher Versuchsanordnung (Injektion von Kulturen in frische Kaninchen- oder Meerschweinchenkadaver) nach 15—20 Tagen abgestorben; in Organen aus menschlichen Typhusleichen war jedoch, nach KARLINSKI[5c], bei nicht zu stark fortgeschrittener Fäulnis, der Typhusbacillus noch nach 3 Monaten nachzuweisen; desgleichen positiver Befund von LÖSENER[26b] nach 96 Tagen. — Tuberkelbazillen fanden CADÉAC & MALET[17b], in faulenden faustgroßen Stücken von Rindslunge in feuchtem Sand vergraben, noch nach 5 Monaten infektiös, bei Fäulnis im Wasser noch nach 4 Monaten; SCHOTTELIUS will aus beerdigten Leichen von Phthisikern noch nach 2 Jahren(!) infektiöses Material gewonnen haben; hiermit stehen jedoch die Versuche KLEINS[12b] an beerdigten Meerschweinchenkadavern in Widerspruch, indem schon nach 7—10 Wochen die Resultate stets negativ waren. — Staphylococcus pyogen. aur. geht binnen 1—2 Monaten, Diphtheriebazillen 2—3 Wochen (KLEIN[12b]), Pyocyaneus binnen 38 Tagen zu Grunde (LÖSENER[26b]) — Tetanusbazillen widerstehen der Fäulnis im beerdigten Kadaver mindestens 30 Tage (ROHARDT[29]), oft aber bis 80 Tage (TURCO[30], BOMBICCI[31]), bei künstlicher Versuchsanordnung des letzteren Autors (infizierte Seidenfäden in faulenden Organen) sogar über 7½ Monate. — Milzbrandkadaver sind schon nach wenigen Tagen nicht mehr infektiös (E. KLEIN[12c], ESMARCH[32]), was sich dadurch erklärt, dass im Tierkörper nie Sporenbildung stattfindet (KOCH[33]); hat jedoch bei der Verscharrung unachtsamer Weise eine Ausstreuung von Infektionsmaterial (Blut oder dgl.) stattgefunden, so kommt es in der Umgebung des beerdigten Kadavers zur Sporenbildung, und diese letzteren wurden noch nach 1 Jahr vollvirulent gefunden (LÖSENER[26b]). Derselbe Autor kon-

statierte, dass Schweinerotlaufkadaver 8 Monate infektiös bleiben. — Ueber das Virus der Lyssa existieren folgende Angaben: v. RATZ[34] 14—24 Tage, MERGEL[35] 14 Tage, BRASSO-TRAVALI & BRANCALEONE[36] 38 Tage (bei Fäulnis an freier Luft nur 21 Tage), GALTIER[37] (in faulendem Hundegehirn) 44 Tage. — Von besonderer praktischer Bedeutung ist, dass das umliegende Erdreich (mit einziger Ausnahme einer positiven Angabe BOMBICCIS[31] über den Tetanusbacillus) stets frei von den betr. Infektionserregern befunden wurde (PETRI[24b]), sogar dicht unter der Gräbersohle, und selbst wenn die Gräber zeitweise mit Grundwasser durchtränkt waren (LÖSENER[26b]), (ausreichende filtrierende Wirkung des Bodens natürlich vorausgesetzt).

Litteratur.

[1] UFFELMANN, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 5, Nr. 15/16. 1889. — [2] LUBARSCH, Dtsch. med. Woch., 1892, Nr. 43. — [3] ABEL & CLAUSSEN, Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 77 u. 114, 1895. — [4] STUTZER, ebd., Bd. 19, 200, 1896. — [5] KARLINSKI, a) ebd., Bd. 17, 177, 1895; b) ebd., Bd. 6, 65, 1889; c) Arch. f. Hyg., Bd. 8, 302. — [6] WLAEW, ref. Baumgartens Jahresber., 1893, 374. — [7] EICHHORN, Inaug.-Diss., Jena 1893. — [8] HORMANN & MORGENROTH, Hyg. Rundschau, 1899, 857. — [9] NICOLAS & LESIEUR, C. r. soc. biol., 1899, 774. — [10] SORMANI, Ann. d'ig. sperim. di Roma, 1891, I, 3. — [11] SANCHEZ TOLEDO & VEILLON, Semaine médicale, X, Nr. 45. — [12] E. KLEIN, a) Report of the Medical Officer of Local Government Board, 1897—98, p. 210. — b) Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, 737, 1899; c) 12th Report of the Medical Officer of Local Government Board, 1882, p. 209. — [13] Deutsche Pest-Commission, Arb. Kais. Ges.-Amt., Bd. 16, S. 275 ff. — [14] GOTSCHLICH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 238, 1900. — [15] SPOLVERINI, ref. Baumgartens Jahresber., 1899, 55. — [16] DE TOMA, ref. ebd., 1886, 203 u. 1888, 137. — [17] CADÉAC & MALET, a) Progrès médical, 1886, 21 avril; b) ref. Baumgartens Jahresber., 1889, 261. — [18] GÄRTNER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, 1, 1898. — [19] TAUFFER, ref. Centr. f. Bakt., I. Abt., 16, 219, 1894. — [20] HECKER, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1899, 29. — [21] MANFREDI, ref. Baumgartens Jahresber., 1891, 570. — [22] SCHNIRER, Wiener med. Presse, 1891, Nr. 1. — [23] CORNET, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 191. — [24] PETRI, a) Verhandlungen des X. internat. med. Congresses, Berlin, Bd. 5, Abt. 15, S. 126; b) Arb. Kais. Ges.-Amt., Bd. 7, S. 1. — [25] C. FRÄNKEL, Dtsch. med. Wochenschr., 1892, Nr. 41. — [26] LÖSENER, a) Arb. Kais. Ges.-Amt., Bd. 12, 448; b) ebd., Bd. 11, Heft 2. — [27] SATA, Archiv f. Hyg., Bd. 39, Heft 1. — [28] SCHOTTELIUS, Tagebl. d. 63. Naturf.-Vers., 1899. — [29] ROHARDT, Hyg. Rundschau, 1900, Nr. 8. — [30] TURCO, Riform. med., 1891, Nr. 236. — [31] BOMBICCI, Arch. p. l. scienze mediche, XV, 2. — [32] ESMARCH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, 1. — [33] R. KOCH, Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, II, 1877. — [34] v. RATZ, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 825. — [35] MERGEL, zit. ebd. — [36] BRASSO-TRAVALI & BRANCALEONE, Rif. medic., 1889, Nr. 127. — [37] GALTIER, C. r. de l'acad. d. sciences, tome 107, Nr. 5; Journ. de méd. vétérin., 1888, p. 59. — [38] YOKOTE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 23, 1030, 1898.

Tabellarische Zusammenstellung der Infektionswege bei den wichtigsten menschlichen Infektionskrankheiten.

Infektionskrankheit	I. Exogene Reifung	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	IV. Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken.	V. Trinkwasser	VI. Nahrungsmittel	Luft-Infektion: VII. Stäubchen-	Luft-Infektion: VIII. Tröpfchen-	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Tuberkulose	—	Wichtigster Infektionsmodus, besonders bei dauerndem engen Zusammenleben.	So lange kein Auswurf, keine Gefahr.	Kommt vor (Wohnung, Taschentücher Teppiche).	—	? Milch, Butter (weniger Fleisch) tb. Rinder (vgl. neueste Ergebnisse v. R. Koch!)	Häufig vorkommend; aber hinter der Tröpfcheninfektion zurückstehend.	Wichtigster Infektionsmodus vom Kranken aus!	Durch aufgewirbelten Staub	? Rinds-Tb. identisch mit menschl. Tb.?	Fliegen!
Lepra	—	dito.	Große Gefahr seitens des Primäraffekts in der Nase.	Kommt wahrscheinlich vor (Wäsche etc.).	—	—	Unwahrscheinlich!	Massenhafte Ausscheidung infizierter Tröpfchen, aber ob noch lebende Leprabazillen enthaltend?	—	—	Fliegen?
Malaria	Einziger Infektionsmodus. Mücken als Zwischenwirt	—	Für die Verbreitung durch Mücken sehr wichtig.	—	—	—	—	—	Nur indirekter Zusammenhang, insofern Sümpfe Mücken beherbergen.	Mücke als Zwischenwirt.	—
Pest	—	Nur bei Pestpneumonie, sowie schweren tödlichen Fällen.	Latente u. rekonvaleszente Fälle von Pestpneumonie zu fürchten! Leichte Fälle von Drüsenpest gefahrlos.	Wichtigster Infektionsmodus (Wohnung, Kleider, Wäsche, Lumpen). Oft indirekt, erst durch Vermittlung der Ratten	—	—	—	Bei Pestpneumonie typische Tröpfcheninfektion.	Infizierter Fußboden in den Wohnungen.	Ratten (Mäuse und andere Nager). Wichtigster Infektionsmodus, wahrscheinlich meist indirekt.	Uebertragung durch Fliegen möglich, aber nicht häufig. — Flöhe u. s. w. kommen nicht in Betracht.

Infektionskrankheit	I. Exogene Reifung	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	IV. Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken	V. Trinkwasser (Infektion)	VI. Nahrungsmittel (Infektion)	VII. Stäubchen- (Infektion)	VIII. Tröpfchen- (Infektion)	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Cholera	—	Häufig; ganze Epidemieen durch Kontaktinfektion (aber mit relativ langsamer Ausbreitung).	Sehr bedeutsam; leichteste Fälle und Rekonvaleszenten.	Häufig; analog II. Wäsche, Kleider, Lumpen, Gebrauchsgegenstände!	Wichtigster Infektionsmodus; explosionsartige große Epidemieen.	Häufig; analog II. u. IV, oft durch Vermittelung inficierten Wassers.	—	Denkbar, aber höchstens als Kuriosum.	Kein Einfluss; betr. Pettenkofers Bodentheorie, vgl. S. 178 ff.	—	Fliegen als Vermittler für Nr. VI!
Abdominaltyphus	—	Relativ selten vorkommend; Kranker braucht nicht isoliert zu werden; nur Faeces und Harn gefährlich.	Bedeutsam! — Harn in der Rekonvaleszenz noch sehr lange infektiös.	Häufig; besonders infizierter Tonnen- und (frischer) Grubeninhalt zu fürchten.	Häufig u. zu großen Epidemieen führend; am meisten Kesselbrunnen zu fürchten; auch Grundwasser bei durchlässigem Boden!	Häufig, durch Gemüse und Früchte aus Typhushäusern. — Milch (Gefäße mit infektiösem Wasser gespült oder Wasser zugesetzt). — Austern!	Von stark infizierten Bodenschichten aus nach Austrocknung, selbst im Freien vielleicht vorkommend. — Aufgraben infizierten Bodens.	Denkbar, aber nur selten möglich!	Vgl. VII. Keinerlei spezifischer Einfluss im Sinne v. Pettenkofers.	—	Fliegen als Vermittler von VI. — Durch im Boden wühlende Tiere vielleicht Brunneninfektion.
Weilsche Krankheit	—	Vorkommend!	?	Vorkommend!	Typischer Infektionsmodus (auch Baden!)	Vorkommend!	?	Von infiziertem Wasser aus wohl denkbar.	? Wahrscheinlich bedeutungslos.	Wasserinfektion von Hühnerepizootie aus!	?
Dysenterie	—	Häufig, wahrscheinlich vornehmster Infektionsmodus.	Wahrscheinlich bedeutsam.	Vorkommend (Wäsche).	Typischer Infektionsmodus!	Wenn mit infiziertem Wasser oder Dejekten verunreinigt.	—	dito.	? dito.	Bei Amöbendysenterie Uebertragnng von Katzen aus denkbar, aber wahrscheinlich selten.	Fliegen als Vermittler von VI.

Infektionskrankheit	I. Exogene Reifung	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	IV. Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken	V. Trinkwasser	VI. Nahrungsmittel	Luft-Infektion VII. Stäubchen-	Luft-Infektion VIII. Tröpfchen-	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Cerebrospinal-Meningitis	—	Wichtigster Infektionsmodus.	Leichte Fälle (Conjunctivitis, Schnupfen) sehr zu fürchten.	Taschentücher sehr zu fürchten!	—	—	Aufgewirbelter Boden- und Kleiderstaub infektiös!	cf. II.	cf. VII.	—	Durch Fliegen denkbar, aber unwahrscheinlich.
Diphtherie	—	Wichtigster Infektionsmodus.	Bedeutsam (Rhinitis fibrinosa, Diphth. Bac. bei Gesunden).	Häufig, seitens Bettzeug, Wäsche, Spielzeug, Wohnung.	—	Milch, falls von diphtheriekranken Personen behandelt!	Ausnahmsweise, wenn überhaupt vorkommend!	Vorkommend bei ungeberdigen, stark hustenden und schreienden Kindern.	—	—	dito.
Pneumonie	—	Direkte Ansteckung möglich, aber erfahrungsgemäß nicht sehr zu fürchten. Keine Isolierung für Pneumoniekranke nötig.	Bedeutsam; oft Autoinfektion, vielleicht wichtigster Infektionsmodus.	Vorkommend, aber seltener als II. u. III.	—	—	—	Typischer Infektionsmodus.	—	Bösartige Pneumonien seitens Papageien!	—
Influenza / Keuchhusten	+ (Influenza) / — (Keuchhusten)	Einziger Infektionsmodus, vgl. VIII.	Rekonvalesz. Fälle sehr lange infektiös.	Vorkommend, aber (besonders bei Influenza) ganz zurücktretend gegen II.	—	—	Influenza: — Keuchhusten: ?	Typischer Infektionsmodus.	—	—	—
Flecktyphus	—	Wichtigster Infektionsmodus.	Auch leichteste Fälle sehr infektiös.	Sicher vorkommend (Wäsche, Lumpen!).	—	—	?	Wahrscheinlich Auswurf infektiös?	—	—	Stechende Insekten?
Rückfalltyphus	—	Einziger Infektionsmodus.	—	?	—	—	—	—	—	—	Stechende Insekten

Infektionskrankheit	I. Exogene Reifung	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken	V. Trinkwasser	VI. Nahrungsmittel	VII. Stäubchen- Infektion	VIII. Tröpfchen- Infektion	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Masern, Scharlach, Pocken	—	Wichtigster Infektionsmodus.	Bedeutsam.	Häufig vorkommend; außerordentliche Tenacität der Erreger in inf. Wohnung!	—	—	Typ. Infektionsmodus! Bodenstaub, Hautschüppchen.	Am Anfang d. Erkrankung seitens der katarrhal. Sekrete!	—	—	—
Trachom	—	Wichtigster Infektionsmodus!	Beginnende Fälle!	Häufig durch Taschentücher und Handtücher!	—	—	Möglich?	—	—	—	Fliegen!
Gonorrhoë	—	Einziger Infektionsmodus.	Chronische Gonorrhoë!	Sehr selten, wenn überhaupt vorkommend.	—	—	—	—	—	—	Fliegen, aber jedenfalls selten!
Syphilis	—	Einziger Infektionsmodus!	Fälle mit leichtesten Symptomen schon infektiös!	Glasbläser!	—	—	—	—	—	—	—
Cholera infantum	—	—	Autoinfektion vom Darm (?).	—	Häufig!	Typische Intoxikation durch pept. Bakt. d. Milch.	—	—	—	—	—
Wundinfektionskrankheiten (Puerperalfieber)	—	Häufig.	Häufig Infektion durch latente Keime, durch Trauma (locus minor. resistentiae) aktiviert. — Autoinfektion in puerperio, vgl. S. 156 ff.	Häufig, teils durch übertragende Personen (mangelhaft desinf. Hebammen u. s. w.), teils durch Wäsche, Verbandzeug u. s. w.	—	Bei Kindern Streptokokkenenteritis durch Milch.	Häufig.	Bedeutsame Inf. Gefahr durch Tröpfchen aus der Mundflüssigkeit gesunder Personen (oft Eiterkokken enthaltend).	—	—	—

Infektionskrankheit	I. Exogene Reifung	II. Unmittelbarer Kontakt mit dem Kranken	III. Latente Fälle	IV. Indirekter Kontakt mit der infizierten Umgebung des Kranken	V. Trinkwasser	VI. Nahrungsmittel	Luft-Infektion: VII. Stäubchen-	Luft-Infektion: VIII. Tröpfchen-	IX. Boden	X. Uebertragung seitens infizierter Tiere	XI. Tiere als Zwischenträger
Malignes Oedem und Tetanus	—	—	—	—	—	—	—	—	Wunden, die mit(gedüngter) Erde verunreinigt sind!	—	—
Milzbrand*)	—	Vorkommend.	—	Vorkommend.	—	Fleisch milzbrandiger Tiere in rohem Zustand genossen.	Hadernkrankheit!	—	Bodenstaub von infizierten Orten!	Typischer Infektionsmodus.	Fliegen als Ueberträger.
Lyssa*)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Typischer Infektionsmodus.	—
Rotz*)	—	Vorkommend.	—	Vorkommend.	—	—	—	—	—	Typischer Infektionsmodus.	—

*) Bei den auf den Menschen übertragbaren Tierseuchen sind nur die für die Infektion am Menschen geltenden Verhältnisse berücksichtigt.

III.

Wesen der Infektion.

Von

A. Wassermann

in Berlin.

Die Infektion, d. h. die Krankheitserscheinungen, welche durch Mikroorganismen im lebenden Körper hervorgebracht werden, bildet das Kapitel der Bakteriologie im weiteren Sinne, welches für den Arzt das größte Interesse bietet. In Bezug auf die geschichtliche Entwicklung der Lehre von der Infektion können wir auf das erste Kapitel dieses Handbuches von Abel verweisen und uns sogleich zur Besprechung des gegenwärtigen Standes unserer Kenntnisse auf diesem schwierigen Gebiete wenden.

Das Wesen der Infektion besteht, wie schon der Name (lateinisch: inficere, verunreinigen) aussagt, darin, dass ein lebendes, vermehrungsfähiges Agens von außen in den Organismus eindringt, sich dort vermehrt und Krankheit erzeugt. Allerdings müssen wir, streng genommen, den Begriff des lebensfähigen Agens einschränken, wie dies Behring[1] bei seiner Definition des Wortes Infektion mit Recht thut. Denn auch unbelebte, spezifische Agentia, die allerdings, soweit wir sie bisher kennen, stets direkte Produkte der betreffenden lebenden spezifischen Krankheitserreger sind, können das typische Bild einer spezifischen Infektionskrankheit machen. So vermag das unbelebte Tetanusgift das gleiche klinische Bild wie der lebende Tetanusbacillus hervorzurufen. Behring spricht sich daher folgendermaßen aus: »Demgegenüber werde ich daran festhalten, dass jedes materielle Agens, mag es belebt oder nicht belebt sein, als Infektionsstoff zu bezeichnen ist, falls dieses Agens imstande ist, das klinische Bild einer von den bekannten Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere hervorzurufen. Wenn beispielsweise im Tierexperiment der durch den Tetanusbacillus erzeugte Starrkrampf genau ebenso auch durch das Tetanusgift erzeugt werden kann, so ist für mich das letztere ebensogut ein Infektionsstoff wie der lebende Parasit.« Indessen für die spontan entstehenden Infektionskrankheiten kommen, abgesehen von gewissen Nahrungsmittelintoxikationen, bisher nur lebende Infektionserreger in Betracht, da natürlich die Gifte derselben in der Natur nicht in solchen Mengen vorkommen, dass sie bereits durch Vergiftung ohne die lebenden Infektionserreger die Krankheit erzeugen können. Unter allen Umständen ist indessen, wie wir sehen, die eigentliche Ursache der Infektion ein von außen in

den Organismus eingedrungenes Agens und das trifft selbst für die Fälle der sogen. Autoinfektion (cf. Kap. II) zu, wo es sich also um Infektion mit Mikroorganismen handelt, welche unter Umständen vorher Jahre lang bereits im Organismus waren. Denn auch diese stammen in letzter Linie stets von außen, da der Mensch und das Tier resp. dessen Gewebe und Körperhöhlen bei der Geburt steril sind und alle Keime erst im postuterinen Leben von außen eindringen. Früher, als man noch keinen näheren Einblick in das Wesen der Infektion und die Infektionserreger hatte, unterschied man zwei große Gruppen von Infektionsstoffen, solche, welche von Mensch zu Mensch direkt übertragen werden können, die sogen. Kontagien, und solche, welche erst außerhalb des Menschen in der unbelebten Natur einen Reifungsprozess durchmachen müssten, ehe sie infizieren könnten, also nicht von Mensch zu Mensch direkt, sondern erst durch die Luft nach ihrem Reifungsprozess übertragen werden, sogen. Miasmen (s. Kap. I Abel). Nachdem wir dank der Entdeckungen von Robert Koch die Erreger einer Reihe der wichtigsten Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere kennen und insbesondere züchten gelernt hatten und somit ihre biologischen Eigenschaften studieren konnten, mussten diese mystischen Vorstellungen von Infektionsstoffen, die teils von Mensch zu Mensch, teils erst durch die Luft nach einem Reifungsprozess übertragen würden und krank machen, aufgegeben werden und klaren, auf exakten wissenschaftlichen Untersuchungsergebnissen fußenden Thatsachen weichen. Als das wichtigste Ergebnis dieser großen Forschungsepoche für die Lehre der Infektionen können wir den auf Grund der Arbeiten von Robert Koch und Ferdinand Cohn gefundenen Satz hier an die Spitze stellen, dass jede Infektion von einem bestimmten Infektionserreger hervorgerufen wird, dass die betreffende Infektion nur durch diesen einen Infektionserreger hervorgerufen werden kann und dass umgekehrt der betreffende Infektionserreger nur immer diese Infektion und keine andere zu erzielen vermag. Wir drücken dies kurz dahin aus, dass ein Infektionserreger spezifisch für eine bestimmte Infektion ist, z. B. der Typhusbacillus ist spezifisch für Typhus. Bei jedem Typhus muss der Typhusbacillus vorhanden sein, und umgekehrt kann der Typhusbacillus nur immer den Typhus, nie z. B. Milzbrand oder eine andere Infektionskrankheit hervorrufen. Dieses Gesetz der Spezifizität (cf. Kapitel Spezifizität) ist der Grundpfeiler der Lehre von der Infektion. Denn dadurch sind mit dem Nachweise des spezifischen Infektionserregers die Diagnose, ferner sehr häufig die wichtigsten Anhaltspunkte für die Prognose und die Prophylaxe und in den Fällen, wo es sich um spezifische Therapeutica handelt, die direkte Indikation für die Art der Therapie gegeben. Infolgedessen ist die gesamte Lehre der Infektionskrankheiten heute eine exquisit ätiologische Forschung geworden, da sich bei ihr in letzter Linie alles um die spezifische Krankheitsursache dreht.

Nach diesen einleitenden Worten ist es leicht verständlich, dass zum Zustandekommen einer Infektion vor allem nötig ist, dass der spezifische Infektionserreger in das Gewebe des Organismus gelangt, dort die günstigen Momente zu seiner Weiterentwicklung findet und dann erst krank macht. Die Notwendigkeit irgendwelcher Reifung außerhalb des lebenden Organismus kennen wir für keinen einzigen Infektionserreger aus der Klasse der Bakterien, vielmehr ist die letzte Quelle für jede Infektion immer der kranke Mensch oder das kranke

Tier resp. dessen durch Se- und Exkrete oder durch die Vermittlung eines Zwischenwirtes, z. B. stechende Insekten, an die Außenwelt gebrachten spezifischen Infektionserreger. Es kann demnach jemand entweder einen Typhus acquirieren, indem er sich direkt mit den typhusbazillenhaltigen Faeces des Typhuskranken infiziert, oder aber, indem er z. B. Wasser trinkt, in welches Dejektionen von Typhuskranken und damit Typhusbazillen gelangt sind; oder er kann bei Erdarbeiten in typhusinfiziertem Boden Typhusbazillen in seinen Darm bekommen oder endlich, wie ich es mehrfach erlebte, er kann sich durch Infusion mit Reinkulturen von Typhusbazillen auf künstlichen Nährboden den Typhus holen. Immer ist dabei die Ursache seiner Typhusinfektion einzig und allein der Typhusbacillus, die Quelle der Infektion stets in letzter Linie ein anderer an Typhus erkrankt gewesener Mensch, dessen Typhusbazillen, sei es nun ins Wasser oder vor längerer Zeit in den Boden gelangt sind und sich dort lebend erhalten haben oder die Erreger, die wir aus einem typhuskranken Menschen auf unseren Nährmedien gezüchtet haben. Das Ausschlaggebende also in diesem Falle wie bei allen anderen Infektionen ist der Infektionserreger; das Medium, durch welches er übertragen wird, ob durch Luft, Wasser, Gegenstände u. s. w. ist gleichgiltig; es hängt ganz ab von den biologischen Eigenschaften des Infektionserregers, in welchen Medien er sich lebend erhalten kann. Es kann jeder belebte und unbelebte Gegenstand zu einer Infektion Veranlassung geben, an welchem ein spezifischer Infektionserreger sich in virulentem, lebendem Zustande eine Zeit lang erhalten kann.

Jeden Mikroorganismus, der im menschlichen oder tierischen lebenden Gewebe sich zu vermehren und krankhafte Symptome hervorzurufen vermag, nennen wir infektiös oder im weiteren Sinne pathogen zum Unterschiede von den zahllosen übrigen in der Natur vorkommenden Mikroorganismen, welche diese Eigenschaft nicht besitzen, den sogen. Saprophyten. Es genügt indessen nicht für einen Mikroorganismus, dass er infektiös ist, um Infektionen hervorzurufen, vielmehr müssen, um die Infektion zustande kommen zu lassen, gewisse Bedingungen erfüllt sein. Hierzu ist vor allem nötig, dass der betreffende Mikroorganismus in das Gewebe des lebenden Organismus eindringt. So lange ein pathogener Keim nur auf der Oberfläche des Körpers lebt, kann er nicht krank machen. Daher ist es leicht zu verstehen, dass auf den Schleimhäuten der Körperhöhlen, die mit der Luft kommunizieren, so in der Nasen- und Rachenhöhle, fast regelmäßig pathogene Keime, z. B. Strepto-, Pneumo-, Staphylokokken u. s. w., ferner nicht allzu selten Diphtheriebazillen und andere Mikroorganismen angetroffen werden, ohne dass der Träger erkrankt. Die einfache Berührung der pathogensten Keime mit unserer Körperoberfläche genügt also nicht, um die typische Infektion auszulösen. So berichtet WIGURA[2], dass er an der Abteilung für Tuberkulöse unter 10 Wärtern bei 2 echte virulente Tuberkelbazillen an den Händen, auf der Typhusabteilung unter 9 Wärtern 1mal echte Typhusbazillen auf der Körperoberfläche habe nachweisen können, ohne dass die Betreffenden erkrankten. Dasselbe gilt für alle mit der Luft kommunizierenden Schleimhäute, Darm, Urethra, Vagina, auf denen stets Keime nachzuweisen sind, von denen wir wissen, dass sie beim Menschen, wenn sie in das Gewebe eindringen, Infektion hervorzubringen vermögen. Es muss demnach jeder pathogene Keim, um eine Infektion auszulösen, erst in das lebende Ge-

webe eindringen und, um dies zu vollbringen, gewisse Hindernisse, die diesem Eindringen von Natur aus entgegenstehen, überwinden. In dieser Beziehung sind als die wichtigsten Schutzwälle, welche dem Eindringen der pathogenen Mikroorganismen entgegengesetzt sind, die Haut- und Schleimhautbekleidung des Körpers zu nennen, deren Verhalten eindringenden Bakterien gegenüber bereits im vorhergehenden Abschnitt von Gottschlich ausführlich behandelt wurde, so dass wir hier nur des Zusammenhangs halber das Wichtigste dieses Gegenstandes auseinanderzusetzen haben.

Die Hauptfrage, welche den Praktiker am meisten interessiert, ist dabei die, ob die unverletzte Haut resp. Schleimhaut einen vollkommenen Schutz gegenüber dem Eindringen von infektiösen Bakterien bietet. Diese Frage, welche experimentell vielfach bearbeitet wurde, ist allgemeingiltig für alle pathogenen Bakterienarten nicht zu beantworten. Vielmehr sind auch hier wie überall in der Lehre der Infektion große Unterschiede in dem Verhalten der einzelnen Mikroorganismen zu beobachten. Während für einzelne Arten die völlig unverletzte Haut einen sicheren Schutz darbietet, ist für andere die Haut weit leichter durchdringbar. So bietet für den Tetanusbacillus die unverletzte Haut und Schleimhaut einen so sicheren Schutz, dass wir diesen gefährlichen Infektionserreger bei den empfänglichsten Tieren, z. B. Pferden, fast stets im Darminhalt nachweisen können. Es bedarf vielmehr, damit Tetanusbazillen resp. Sporen in das Gewebe eindringen können, einer richtigen Wunde. Auch für Tuberkelbazillen bietet die Haut des Erwachsenen, wenn sie völlig unverletzt ist, einen sicheren Schutz. Weit weniger ist dies bereits für den Pestbacillus der Fall, bei dem schon nicht sichtbare, kleinste Verletzungen genügen, um ihn eindringen zu lassen. Noch weniger Schutz gewährt die Haut gegenüber dem Rotzbacillus. Ferner kommen hierbei sicher individuelle Unterschiede sowie Unterschiede nach Alter und Geschlecht vor. So nimmt Cornet[3] auf Grund seiner Erfahrungen an, dass die Haut von Kindern und Frauen weit leichter für Tuberkelbazillen durchdringbar sei, als die des Erwachsenen, und bezieht hierauf das Vorkommen der skrophulösen Haut- und Drüsenaffektionen besonders im Kindesalter und beim weiblichen Geschlecht.

Einen weit geringeren Widerstand als die Haut setzen die Schleimhäute dem Eindringen von Bakterien entgegen. Abgesehen davon, dass an manchen Stellen des Organismus die eingeschalteten lymphatischen Apparate der Schleimhaut mit ihren Krypten, so die Tonsillen vermöge ihrer Bauart, leicht Eingangspforten für Bakterien bieten, ist es experimentell und empirisch festgestellt, dass viele Infektionserreger auf ganz unverletzten Schleimhäuten haften. Am häufigsten sehen wir dies seitens des Gonococcus auf der Conjunctiva bei der Blennorrhoea neonatorum. Ferner ist durch die deutsche Pestkommission[4] sowie von Kolle[5] nachgewiesen, dass Ratten nach einfachem Aufträufeln von Pestkultur auf die unverletzte Conjunctiva der Infektion erliegen. Auch von anderen Infektionserregern ist durch die Untersuchungen von Römer[5a], G. Mayer[5b], sowie Hirota[5c] das gleiche nachgewiesen. Diese letzteren Autoren nehmen indessen auf Grund ihrer Experimente an, dass beim Einbringen von Infektionsmaterial in den Konjunktivalsack nicht dieser, sondern vermittels des Thränennasenkanales die Nasen- und Rachenschleimhaut die Eingangspforte sei. Denn bei künstlicher Verödung des Thränennasenkanales blieb die Infektion aus. Auch für die Respi-

rationsschleimhaut ist durch die Versuche von CORNET[6] sowie unter Leitung FLÜGGE's durch LASCHTSCHENKO[7] und HEYMANN[7] nachgewiesen, dass Infektionserreger, besonders Tuberkelbazillen, die unverletzte Schleimhaut invadieren können. Das gleiche gilt für die Darmschleimhaut seitens mancher Infektionserreger, besonders Typhus und Cholera, während für eine Reihe anderer Infektionserreger, z. B. Bacterium coli, Streptokokken, Staphylokokken, Tetanus im Gegensatz hierzu die völlig unverletzte Darmschleimhaut undurchdringbar ist. Wir sehen also bereits aus diesen kurzen Bemerkungen, dass der Schutz, den das unverletzte Integument des Körpers gegenüber dem Eindringen gewisser Mikroorganismen bietet, durchaus kein absoluter gegenüber allen Infektionsstoffen ist. Wie sehr daher selbst allerleichteste Schädigungen der Epithelbekleidung unter diesen Umständen das Eindringen von Mikroorganismen erleichtern, liegt auf der Hand.

Für eine Reihe von Infektionserregern genügt es nun aber noch nicht, dass sie an irgend einer beliebigen Stelle des Körpers eindringen, um ihre spezifische Infektion auslösen zu können. Vielmehr müssen diese an ganz bestimmten Stellen des Körpers Fuß fassen, um die Krankheit hervorzurufen. Wir drücken dies dahin aus, dass sie bestimmter Eingangspforten bedürfen. So vermögen der Typhusbacillus und der Choleravibrio nur vom Darm aus Typhus und Cholera zu erzielen, ihre Eingangspforte muss stets der Magendarmkanal sein. Andererseits vermag der Tetanusbacillus nie vom Darm aus Tetanus hervorzurufen, um einige Beispiele zu geben. Andere Bakterienarten sind dagegen an keine bestimmte Eingangspforte gebunden. Sie können, ganz gleichgiltig, wo sie eingedrungen sind, ihre spezifische Infektion auslösen. Dies gilt beispielsweise vom Tuberkelbacillus, der ebensogut von der Haut aus wie vom Darm, Respirations-, Urogenitalapparat her die tuberkulöse Infektion erzielen kann. Dasselbe ist beim Milzbrandbacillus der Fall. Worauf diese scharfen biologischen Unterschiede verschiedener Körperstellen einzelnen Bakterienarten gegenüber beruhen, ist noch nicht exakt ergründet. Es muss sich dabei um feinste biologische Differenzen der betreffenden Zellen und Säfte handeln, die individuell nach Alter und anderen Momenten schwanken können. So sehen wir aus den Versuchen von THOMAS[8], METSCHNIKOFF[9], ISSAEFF & KOLLE[10], dass der Choleravibrio bei ganz jungen Kaninchen von der Darmschleimhaut aus eine echte tödliche infektiöse Choleraerkrankung hervorzurufen vermag, was bei älteren Tieren nicht mehr gelingt. Andererseits erzeugt der Pestbacillus bei Ratten vom Darm aus eine tödliche Pestinfektion, während dies beim Menschen bisher nie mit Sicherheit beobachtet wurde (Bericht der deutschen Pestkommission, Bericht der österreichischen Pestkommission, KOLLE, Zeitschr. f. Hygiene, 1901). Auch individuell müssen derartige feinste Differenzen in der biologischen Funktion der Organe vorhanden sein, wenn wir, wie bei der letzten Choleraepidemie und in der neuesten Zeit auch bei Typhusepidemieen, beobachten, dass nicht allzu selten Individuen, welche der Cholera- oder Typhusinfektion ausgesetzt waren, Choleravibrionen oder Typhusbazillen in ihrem Darm beherbergen und ausscheiden, ohne dass sie erkranken. Am nächsten liegt nach unseren heutigen Kenntnissen und Anschauungen zur Erklärung hierfür die Annahme, dass in diesen Fällen das betreffende Organ, z. B. der Darm, über bestimmte bakterienfeindliche Kräfte verfügt, welche das Eindringen der betreffenden Keime in das Gewebe des Organs nicht gestatten, eine Annahme, die durch den Nachweis

Conradi's[12], dass die einzelnen Organe resp. Organzellen bei ihrer Autolyse bakterieide Substanzen frei werden lassen, welche sich den einzelnen Bakterienarten gegenüber verschieden verhalten, eine gewisse experimentelle Stütze erhalten hat. Indessen sind wir vorläufig in diese Fragen des biologischen und biochemischen Verhaltens der einzelnen Körperorgane gegenüber Mikroorganismen sowie in die dabei auftretenden individuellen Alters- und Rassenunterschiede experimentell noch so wenig tief eingedrungen, dass ich in einem Lehrbuche, welches ausschließlich das Gesicherte bringen soll, nur darauf hinweise. Bei einigen Infektionserregern dagegen vermögen wir die Ursache, weshalb sie auf die Invasion ganz bestimmter Körperzellen angewiesen sind, um die Infektion auszulösen, klarer zu übersehen. So müssen die Malariaparasiten in das Blut kommen, um Malaria hervorzurufen deshalb, weil sie so obligate Zellschmarotzer und so anspruchsvoll in ihrer Nahrung sind, dass sie beim Menschen eben nur in den Bestandteilen des lebenden Blutes ihre Nahrung finden und sich vermehren können, aber in jeder anderen Körperflüssigkeit sehr rasch absterben.

Besonderer Wert wurde früher auf die sogen. Symbiose verschiedener Bakterienarten zwecks Zustandekommen der Infektion gelegt. Man nahm an und glaubte, dies experimentell stützen zu können, dass viele Bakterienarten auf die gleichzeitige Anwesenheit bestimmter anderer Arten angewiesen seien, um infizieren zu können, dass also gleichzeitig die Anwesenheit einer bestimmten zweiten Bakterienart die Infektiosität der ersteren erhöhe. Wir werden diesen Punkt bei dem Kapitel der Mischinfektion ausführlich besprechen.

Hat nun ein Infektionserreger alle für sein Eindringen in das lebende Gewebe nötigen günstigen Umstände gefunden, so ist auch damit das Ausbrechen der betreffenden Infektionskrankheit noch nicht entschieden. Damit krankhafte Symptome seitens Mikroorganismen entstehen, müssen diese in gewisser Menge im Organismus vorhanden sein, sie müssen sich also bis zu einem gewissen Grade vermehren. Diese Eigenschaft, sich im lebenden menschlichen oder tierischen Organismus spontan von einzelnen Individuen bis zu der zur Auslösung von Krankheitserscheinungen nötigen Menge vermehren zu können, stellt das eigentliche Charakteristicum der pathogenen infektiösen Bakterien i. e. der **Parasiten** gegenüber den in der Natur vorhandenen, an Zahl weit überwiegenden, nicht pathogenen Mikroorganismen, den **Saprophyten**, dar. Denn die Möglichkeit, krankhafte Symptome beim Menschen oder Tiere hervorzurufen, ist kein strenges Unterscheidungsmerkmal, da man auch mit Saprophyten, z. B. Heubazillen, wenn man sie in großen Mengen injiziert, an der Injektionsstelle Entzündung und als allgemeine Reaktion Fieber erzielen kann. Das Protoplasma aller Bakterienarten, also auch der Saprophyten, hat nämlich die Fähigkeit, im Gewebe von Warmblütern Entzündung hervorzurufen (s. u.). Aber in diesem Falle, wenn es sich um die Einführung von Saprophyten handelt, müssen wir dann die Bakterien von vornherein in solcher Menge injizieren, dass schon die Anzahl der abgestorbenen Individuen zur Auslösung der lokalen und allgemeinen Reaktion genügt. Denn es tritt seitens der Heubazillen, wie überhaupt aller Saprophyten, im lebenden Organismus spontan nicht nur keine Vermehrung, sondern sofort nach der Injektion beginnend, ein fortwährendes Absterben und Verminderung derselben ein (Wyssokowitsch[13]). Dass auch die Produkte anderer Saprophyten, so der Fäulnisbakterien, krankhafte Symptome an Tier und Menschen auslösen können, wenn sie

in genügender Anzahl einverleibt werden, ist eine seit PANUM[14] bekannte Thatsache. Also das wesentliche Charakteristicum der pathogenen infektiösen Bakterien gegenüber den Saprophyten DE BARY's ist die Fähigkeit der Vermehrung im lebenden Organismus.

Indessen steht der lebende Organismus dieser Vermehrung der eingedrungenen Infektionserreger und der Wirkung ihrer Gifte nicht wehrlos gegenüber. Er besitzt angeborene antitoxische und baktericide Schutzkräfte in seinen Zell- und Körpersäften, die sich der Vermehrung der eingedrungenen Mikroorganismen entgegenstellen. (In betreff der Einzelheiten verweisen wir auf die Kapitel: Natürliche Resistenz sowie Disposition im dritten Band.) Diese Kräfte müssen erst überwunden werden, ehe die Vermehrung der Bakterien sich vollziehen kann. Die Schnelligkeit und Intensität der zur Auslösung pathologischer Symptome nötigen Vermehrung der eingedrungenen Keime hängt nun von verschiedenen Umständen ab. Einerseits kommen hierfür die soeben angedeuteten angeborenen Hinderniskräfte des Organismus in Betracht, welche individuell ungemein schwanken und einen Hauptanteil dessen ausmachen, was wir als persönliche Disposition bezeichnen. Andererseits kommt hierfür die Menge der von vornherein mit dem infizierenden Materiale eingebrachten Keime sowie deren Vitalität, d. h. ihre Wachstumsenergie und ihre Fähigkeit, spezifische Gifte zu produzieren, mit anderen Worten, ihre Virulenz in Betracht. Wir werden über den Einfluss dieser Faktoren auf die Infektion noch weiter unten zu sprechen kommen.

Nachdem nunmehr die invadierten Mikroorganismen ihre zum Zustandekommen der Infektion nötige Menge im Gewebe erreicht und ihre spezifischen Schädigungen der Körperzellen hervorgebracht, dann erst beginnt der Ausbruch der Krankheit. Wir sehen somit aus dieser Darlegung klar, dass von dem Momente des Eindringens der Bakterien bis zum Ausbruche der Krankheitserscheinungen eine gewisse Zeit vergehen muss. Dieses Stadium nennen wir die **Inkubation**. Das Inkubationsstadium hängt in seiner Länge, wie wir uns leicht im Tierversuche überzeugen können, auf das innigste einerseits mit der eingebrachten Menge des Infektionsstoffes, andererseits mit der Virulenz desselben sowie mit dem Orte, wo die Infektionserreger eingedrungen sind, zusammen. Nehmen wir hierfür als Beispiel Tetanusbazillen, so können wir experimentell durch Abstufen der eingeführten Tetanusbazillenmenge es leicht erreichen, dass eine Maus erst am 5. oder 6. Tage die ersten Krankheitserscheinungen zeigt. Erhöhen wir die infizierende Dose, so sind schon am folgenden Tage die schwersten Krankheitssymptome vorhanden. Auch der Ort, woselbst die Bakterien zuerst in den Körper eingedrungen sind, hat bei manchen Infektionen einen bedeutenden Einfluss auf die Inkubation. Ganz besonders ist dies bei manchen Infektionserregern der Fall, welche in einem bestimmten Organ Fuß fassen müssen, um ihre spezifische Krankheit auszulösen, also z. B. beim Wutvirus oder dem Tetanus, die beide im Zentralnervensystem sich fixieren müssen, um ihre Krankheit auszulösen. Je näher die Eintrittspforte dem Zentralnervensystem liegt, desto rascher brechen bei diesen Affektionen die ersten Krankheitssymptome aus. Daher ist bei Bissverletzungen seitens wutkranker Tiere am Kopfe die Inkubation gewöhnlich eine kürzere als bei Verletzung an den unteren Extremitäten, offenbar weil das Virus im ersteren Falle einen weit kürzeren Weg zu seinem specifischen Organe zurückzulegen hat. Für den Tetanus zeigten experimentell ROUX &

Borel[15] das gleiche, indem bei direkter Einbringung von Tetanusvirus in das Zentralnervensystem die Inkubation bedeutend abgekürzt wird. Auch bei direkter Einimpfung von Bakterien in die Blutbahn oder in die großen serösen Höhlen erfolgt bei den meisten Infektionserregern rascher der Ausbruch der Symptome, wird also die Inkubation abgekürzt, indem bei diesem Infektionsmodus einerseits wichtige Widerstände für die Vermehrung der Infektionserreger wie das Lymphdrüsensystem, das bei der subkutanen Injektion vor dem Uebergang der Keime in das Blut erst überwunden werden muss, ausgeschaltet wird. So fand Halban[16], dass bei subkutaner Injektion die eingebrachten pathogenen Keime stets zuerst in den regionären Lymphdrüsen nachzuweisen sind. Andererseits ist bei der direkten Einimpfung der Infektionserreger in das Blut die Verbreitung und der Weitertransport der Keime in entferntere Organe mittelst der Blutzirkulation naturgemäß sehr beschleunigt. Dass die Virulenz der Mikroorganismen, d. h. einerseits ihre Wachstums- und Vermehrungsenergie, andererseits ihre Fähigkeit, giftige Produkte, Toxine, zu bilden, eine sehr große Rolle bei der Schnelligkeit des Ausbruches der ersten Symptome bildet, ist ohne weiteres einleuchtend. Dies geht so weit, dass wir aus der Länge der Inkubation, beispielsweise bei Tetanus des Menschen im Anschluss an eine Verletzung, einen direkten Rückschluss auf die Schwere der Infektion in dem betreffenden Falle machen. So hält Rotter[17] alle Tetanusfälle, bei denen die Inkubation weniger als 10 Tage beträgt, von vornherein für sehr schwere Fälle. Indessen dürfen wir dies nicht für andere Infektionen verallgemeinern, denn Roger[18], der das Verhältnis zwischen Dauer der Inkubation und Schwere der Infektion bei zahlreichen Fällen von Erysipel, die sich direkt an eine Verwundung anschlossen, verfolgt hat, konnte keine Uebereinstimmung zwischen Kürze der Inkubation und Schwere des Infektionsverlaufes konstatieren. Es ist also nach dem, was hier gesagt wurde, leicht erklärlich, dass die Inkubation bei ein- und derselben Infektion keine ganz bestimmte Zeit hat, sondern dass sie innerhalb gewisser Grenzen schwanken kann. Vergleichen wir hingegen die gewöhnlichen Inkubationszeiten der einzelnen Infektionserreger beim Menschen untereinander, so ergeben sich hier die allergrößten Unterschiede, welche auf das innigste mit den biologischen Eigenschaften des betreffenden Mikroorganismus im lebenden Körper zusammenhängen. So können nach der Infektion mit einem besonders virulenten Streptococcus die ersten Symptome der septischen Erkrankung bereits am nächsten Tage ausgesprochen sein, während andererseits die Inkubation bei Lepra nach sicheren Beobachtungen sich über Jahre erstrecken kann.

Ist das Inkubationsstadium überwunden, dann beginnt der **Infektionsverlauf** der durch die Wirkungen der Mikroorganismen im lebenden Körper bedingt ist. Die Wirkungen der Infektionserreger im lebenden Organismus können wir einteilen in lokale und allgemeine Wirkungen der Mikroorganismen. Was zunächst die Frage angeht, wie überhaupt pathogene Mikroorganismen ihre krankhaften Störungen ausüben, so hat man schon frühzeitig die mechanische Aktion eines Mikroorganismus von der einer Wirkung durch gelöste Stoffe, also Gifte, auseinandergehalten. Bei den früheren Beispielen von Parasiten, den größeren Tieren, Eingeweidewürmern, Milben u. s. w. genügte allerdings die durch das Eindringen der Parasiten gesetzte mechanische Störung, um die relativ geringen Krankheitssymptome zu erklären, obwohl wir heute sogar von diesen größten Vertretern der Parasiten, so beispiels-

weise dem Botriocephalus, den Trichinen und den Anchylostomen duodenale neben der eigentlich mechanischen Wirkung auch gleichzeitig sicher eine Wirkung durch sezernierte giftige Stoffe annehmen müssen. Auch bei den zuerst entdeckten Infektionserregern der Gruppe der Bakterien, die nach der Entdeckung der Kochschen Methodik experimentell in vivo studiert wurden, dem Milzbrand und der Mäuseseptikämie, konnte das mechanische Moment angesichts der ganz ungemein starken Verbreitung dieser Infektionserreger im Blutgefäßsystem mancher Tiere noch besonders in Betracht gezogen werden. Es konnte bei diesen Infektionen die Anwesenheit von vielen Tausenden von Bakterien, also Fremdkörpern, in allen Kapillaren als solche, bereits als genügend und ausschlaggebend für das Krankheitsbild angesehen werden. Im Laufe der sich an diese ersten Kochschen Funde anschließenden Entdeckungen wurden indessen sehr bald spezifische Infektionserreger, so der Tuberkel-, der Diphtherie-, der Rotz-, der Tetanus-, der Typhusbacillus, der Choleravibrio u. s. w. gefunden, bei welchen das mechanische Moment, die Auffassung der Bakterien als Fremdkörper, welche einfach durch ihre Anwesenheit und gewissermaßen mechanische Wirkung auf Gewebe und Zirkulation wirken, nicht mehr annähernd die schwere und allgemeine Fernwirkung dieser Infektionserreger im Organismus erklären konnte. Hier war man von vornherein gezwungen, eine Wirkung von gelösten Stoffen der eingedrungenen Mikroorganismen, also Gifte, anzunehmen. Robert Koch[19] postulierte daher bereits in der ersten Cholerakonferenz zum Verständnis des Choleraprozesses die Anwesenheit eines von den Choleravibrionen gelieferten spezifischen Choleragiftes und spricht sich hierüber sehr klar aus. Erst im Jahre 1888 gelang es indessen Roux & Yersin[20] mit Sicherheit die Existenz eines specifischen Bakteriengiftes, d a s d i e g l e i c h e n K r a n k h e i t s s y m p t o m e w i e d i e b e t r e f f e n d e n l e b e n d e n B a k t e r i e n h e r v o r b r i n g t, unzweideutig darzuthun. Es war dies das Diphtheriegift, und mit Recht bezeichnet von Behring (a. a. O.) diese Entdeckung als »den Beginn einer neuen Aera, welche durch die Auffassung der infektiösen Krankheitsprozesse als Reaktion auf die G i f t w i r k u n g belebter Organismen charakterisiert wird.« In der That bedeutet die Entdeckung des Diphtheriegiftes, der bald diejenige des Tetanusgiftes durch Kitasato[21] folgte, eine der wichtigsten Etappen in unseren Kenntnissen über das Wesen der Infektion. Von hier ab wissen wir exakt und können es beweisen, dass, wie es spezifische lebende Infektionserreger, so auch diesen entsprechende und nur ihnen angehörende spezifische Gifte giebt, welche bei dem Lebensprozesse der betreffenden Bakterien entstehen. Damit war die Rolle der Bakteriengifte bei den infektiösen Krankheitsprozessen, die bis dahin nur supponiert wurde, bewiesen (das Nähere über Bakteriengifte s. Kap. Bakteriengifte). An die Stelle der früheren Auffassung trat nunmehr die Erkenntnis, dass die Bakterien Giftproduzenten sind und dass ihre Wirkungen vermittelst ihrer spezifischen Gifte zustande kommen. J e d e I n f e k t i o n h a t a l s o e i n e I n t o x i k a t i o n i m G e f o l g e, b e i d e s i n d k l i n i s c h n i c h t v o n e i n a n d e r z u t r e n n e n. Allerdings ist es uns bisher nicht gelungen, für alle pathogenen Mikroorganismen die Existenz eines spezifischen Giftes durch Untersuchungen an Reinkulturen in künstlichen Nährböden einwandsfrei nachzuweisen. So hat Conradi[22] bei eigens darauf gerichteten Untersuchungen für den Milzbrand die Existenz eines spezifisehen Giftes nicht nachweisen können. Trotzdem wäre es indessen irrig, annehmen zu wollen, dass der Milzbrandbacillus kein spezifisches Gift zu bilden vermag. Wir dürfen nie ver-

gessen, wie ungeheuer verschieden die Bedingungen der Giftbildung für Milzbrandbazillen und andere Bakterien bei ihren Lebensprozessen in den komplizierten Eiweißsubstanzen des lebenden Organismus gegenüber den Stoffen sind, die wir ihnen in unseren Kulturmedien bieten. In dieser Beziehung bestehen so große Unterschiede und unsere Methoden für die Darstellung dieser labilen Stoffe sind noch so wenig ausgebildet, dass hier mit Recht der Satz gilt: ein positives Ergebnis berechtigt zu einem Schlusse, ein negatives indessen nicht. Und wenn wir daher seitens irgend eines Bakteriums schwere lokale und allgemeine krankhafte Wirkungen finden, ohne dass die gewaltige Zahl der Bakterien an sich uns diese Wirkung erklären könnte, so dass also ein Missverhältnis zwischen Schwere der Wirkung und Anzahl der lebenden Bakterien besteht, so dürfen wir heute nach Analogie mit anderen Infektionserregern, deren spezifische Gifte wir bereits kennen, auch bei diesen ohne weiteres auf Giftwirkung schließen, selbst wenn uns aus irgend welchen Gründen der direkte Nachweis dieser Gifte bisher noch nicht gelungen ist. Wenn wir also z. B. sehen, dass ein Mensch an Milzbrand stirbt, und wir Mühe haben, im Blute oder den Geweben einige wenige Milzbrandbazillen nachzuweisen, wie dies z. B. auch bei der Infektion mit Milzbrand bei weißen Ratten bisweilen der Fall ist, so gehen wir sicher nicht fehl mit der Annahme, dass der Milzbrand im Organismus des Menschen und der Ratten ein spezifisches Gift zu bilden vermag, wenngleich wir es in Kulturen oder im Organismus mit unseren bisherigen Methoden noch nicht nachzuweisen vermochten. Und was hier für den Milzbrand gesagt ist, gilt in gleicher Weise für andere Bakterien, so dass also die Wirkung der spezifischen Gifte eine große Bedeutung für das Zustandekommen einer Infektion besitzt.

Allerdings ist es nun nach meinen Erfahrungen unrichtig, in das Extrem zu verfallen und alle Krankheitssymptome im Gefolge einer Infektion ausschließlich nur als Reaktion des lebenden Gewebes auf die Einfuhr von Giften zu betrachten, das mechanische Moment der Anwesenheit von Bakterien aber ganz zu vernachlässigen. Wer einmal Gehirnschnitte von manchen an tropischer Malaria Verstorbenen durchmustert und gesehen hat, wie hier bisweilen die Kapillaren ganzer Bezirke durch die Parasiten völlig ausgefüllt und gesperrt sind, der wird in solchen Fällen der rein mechanischen Wirkung einer solchen Zirkulationsbehinderung in lebenswichtigsten Organen doch nicht jeden Einfluss auf die im Verlaufe dieser Infektion aufgetretenen Krankheitssymptome absprechen. Auch sonst giebt es Beispiele genügend, bei denen wir der rein physikalischen Anwesenheit der Mikroorganismen an Centren der Lebensthätigkeit selbst ohne Mitwirkung gelöster Gifte eine sehr verderbliche Wirkung zuschreiben müssen, so dass wir also nicht berechtigt sind, trotz der einwandsfrei nachgewiesenen Hauptrolle der Gifte die direkt parasitäre Aktion der Mikroorganismen bei der Gesamtauffassung des Infektionsprozesses völlig zu vernachlässigen.

Was nun die **Verbreitung der eingedrungenen Mikroorganismen im Körper** angeht, so kann sich diese in den allerengsten und allerweitesten Grenzen halten. Wir können in Bezug auf die Wachstumsenergie und die Art der Verbreitung der Mikroorganismen im infizierten Körper verschiedene Typen unterscheiden. Es sei indessen schon hier bemerkt, dass durchaus nicht jede Mikroorganismenspecies sich nach einem bestimmten Typus im Organismus in Bezug auf Aus-

breitung verhält, sondern dass hier bei der einzelnen Art große Schwankungen vorkommen, worauf wir noch zu sprechen kommen werden. In großen Zügen können wir indessen folgende Kategorieen in Bezug auf Wachstum und Ausbreitung der Bakterien im Körper unterscheiden.

1. Die Bakterien vermögen überhaupt im lebenden Organismus nicht zu wachsen, sie nehmen im Gegenteil vom Augenblick des Eindringens in denselben an Zahl ab. Dies sind die Saprophyten, deren raschen Untergang in dem Blute des lebenden Organismus TRAUBE & GSCHEIDLEN[23] und WYSSOKOWITSCH[24] zeigten. Derartige Bakterien können also für den betreffenden Organismus niemals infektiös wirken, wohl aber können sie indirekt durch ihre giftigen Leibessubstanzen oder durch die Stoffumsetzungen, deren sie in gewissen Nährsubstraten fähig sind, trotzdem pathogene Wirkungen beim Menschen hervorrufen. So sind, um ein Beispiel hierfür zu nennen, die gewöhnlichen Fäulnisbakterien nach den Untersuchungen von TRAUBE & GSCHEIDLEN nicht infektiös, aber trotzdem vermag eine faulende Flüssigkeit, in der diese Bakterien gewachsen sind und ihre Produkte sich angesammelt haben, wie wir schon eingangs erwähnten, nach PANUM und vielen anderen Untersuchern schwere pathogene Störungen im Organismus auszulösen. Ja, auch in der Pathologie des Menschen müssen wir mit solchen indirekten pathogenen Wirkungen der nicht infektiösen Saprophyten rechnen, so bei der Resorption von Stoffen der Darmfäulnis, ein Punkt, der besonders von BOUCHARD[25], ALBU[26] und anderen Verfechtern der Autointoxikation vom Darm aus in den Vordergrund gestellt wird.

Im Gegensatz zu dieser Klasse von Bakterien stehen nun 2. die uns hier vorzüglich interessierenden Mikroorganismen, welche sich im Körper vermehren können, die infektiösen Mikroorganismen. Bei diesen können wir in Bezug auf Ausbreitung und Wachstum folgende Typen ,unterscheiden:

a) die Bakterien bleiben auf die nächste Umgebung ihrer Eintrittspforte beschränkt. Derartiges sehen wir am typischsten am Tetanus, welcher regelmäßig nur in der nächsten Umgebung der infizierten Wunde wächst, trotzdem aber infolge seines spezifischen Giftes, das in die Zirkulation kommt, die schwersten Allgemeinerscheinungen und fast keine lokalen Erscheinungen am Orte der Infektion selbst macht. Auch bei anderen Infektionserregern können wir eine derartige Lokalisation auf die nächste Umgebung ihres primären Herdes beobachten, so seitens der Tuberkelbazillen beim Leichentuberkel, seitens der Staphylokokken beim Furunkel, seitens der Streptokokken bei Abzessen u. s. w. Dies ist indessen bei diesen Mikroorganismen nun nicht die Regel wie bei den Tetanusbazillen, sondern dann handelt es sich hier um eine lokalisiert gebliebene Infektion, die in den mannigfachsten Ursachen, geringer Anzahl, geringer Virulenz der Bakterien, Widerstand seitens des invadierten Organismus (s. III. Band) ihre Begründung hat. Denn diese gleichen Bakterienarten können in anderen Fällen, wie wir sehen werden, die weiteste Verbreitung zeigen. Hier ist also die beschränkte Verbreitung im Organismus keine konstante biologische Eigenschaft wie beim Tetanusbacillus, sondern eine hauptsächlich durch besondere Widerstandsverhältnisse im lebenden Organismus bedingte Sache. Dementsprechend bedeutet bei derartigen Mikroorganismen, welche für gewöhnlich sich weit im Organismus verbreiten können, die Lokalisation den geringsten und ungefährlichsten Grad der Infektion, während beim Tetanusbacillus, bei dem die Lokalisierung die Regel ist, diese infolge der gewaltigen Gift-

produktion der Bazillen keinerlei Einfluss auf die Schwere der allgemeinen Symptome hat. Dementsprechend zeigt sich ferner bei derartigen Infektionserregern der erste Grad einer erlangten Immunität darin, dass sie keine allgemeine, sondern nur mehr eine lokale Infektion hervorrufen können. Sehr häufig tritt diese Lokalisation der Infektionserreger nicht sogleich am Orte des Eindringens der Mikroorganismen ein, sondern erst in den nächstgelegenen Lymphdrüsen. Derartiges sehen wir am häufigsten bei den Tuberkelbazillen, die ungemein oft in den Bronchialdrüsen ein lokalisiert bleibendes Wachstum entfalten. So fanden Spengler[27] sowie Neumann[28] bei ihren Untersuchungen in einem gleichen Prozentsatz der Fälle bereits bei Kindern sehr häufig lokalisierte Bronchialdrüsentuberkulose.

b) Die Bakterien zeigen im invadierten Organismus fortschreitendes Wachstum und Ausbreitung. Diese Ausbreitung kann erfolgen:

α) durch Wandern des infektiösen Prozesses in contiguo. Derartiges sehen wir sehr häufig, so bei den Influenzabazillen, die durch Fortwuchern im Epithel des Respirationstractus zuerst eine Laryngotracheïtis, dann eine Bronchitis, endlich eine Pneumonie erzeugen. Ferner ist die Ausbreitung in contiguo, das »Wandern«, eine sehr häufige biologische Eigenschaft der Streptokokken. Wir sehen dies beim Erysipel, bei der Phlegmone, bei gewissen Bronchopneumonieen, bei welchen Streptokokken die Ursache sind [Finkler[29], A. Wassermann[30]]. Auch die Cholerabrionen verbreiten sich als typische Epithelparasiten des Darmes in contiguo. Bisweilen wird bei dieser Ausbreitung in contiguo bei den aszendierenden oder deszendierenden infektiösen Prozessen ein ganzer Abschnitt von der Infektion übersprungen, wenn er aus besonderen Ursachen dem Wachstum der betreffenden Bakterienart ungünstige Momente setzt. So sehen wir bei der aszendierenden Gonorrhoë der Frau, also bei der Ausbreitung der Gonokokken in contiguo, die mit Plattenepithel ausgerüsteten Teile des Urogenitalapparates übersprungen werden. Auch die Pneumokokken gehören zu denjenigen Bakterienarten, welche sich häufig in contiguo ausbreiten, ebenso wie die Tuberkel- und Leprabazillen. Neben dieser Verbreitung der Mikroorganismen können wir als weitere Hauptkategorie

β) die Verbreitungsart durch Metastasen nennen. Bei dieser Verbreitungsart entstehen mehr oder weniger allgemein verbreitete Herde, ausgehend von einem primären Herd. Derartig ist die Ausbreitung bei den pyämischen Streptokokken- und Staphylokokkenaffektionen. Die Keime gelangen dabei in der Regel auf dem Wege des Lymphstromes in die Blutbahn und werden alsdann in die verschiedensten Organe verschleppt, woselbst sie sekundäre Herde erzeugen. Besonders häufig werden auf diesem Wege Bakterien auf den Herzklappen festgehalten und erzielen dort infektiöse Veränderungen. Auf diese Weise kann es dann zu infektiösen Embolieen kommen. Auch die Tuberkel-, Lepra-, Pest-, Rotzbazillen sowie die Pneumokokken u. a. m. verbreiten sich häufig auf dem Wege der Metastasen. Erfolgt bei den Tuberkelbazillen eine plötzliche allgemeine metastatische Verbreitung im Gesamtorganismus, so nennen wir dies akute Miliartuberkulose, ein Vorgang, der besonders von C. Weigert eingehend studiert wurde (s. Bd. II Cornet, Tuberkulose). Bei chronisch verlaufenden Infektionen erfolgt diese metastatische Verbreitung meistenteils innerhalb langer Zwischenräume in sogenannten Schüben. Derartiges sehen wir bei der

Ausbreitung der Leprabazillen. Es kommen hier von Zeit zu Zeit Leprabazillen in die Blutbahn und im Anschluss daran erfolgt dann eine Aussaat an neuen, entfernten Stellen und damit das Entstehen neuer lepröser Herde. Auch der Typhusbacillus gehört zu denjenigen Mikroorganismen, die auf dem Wege der Metastase vom primären Sitz aus im Organismus sich verbreiten. Abgesehen von dem regelmäßigen Vorhandensein von Typhusbazillen in den Mesenterialdrüsen, der Milz und dem Knochenmark (Quincke[31], Busch[32]) wissen wir besonders durch die Arbeiten von Neuhaus[33], Thiemich[34], Singer[35], Neufeld[36], dass wir auch die Roseolen als echte metastatische Prozesse des Typhusbacillus aufzufassen haben. Dasselbe gilt von den übrigen Herden, in welchen wir den Typhusbacillus bisweilen finden, so in den Nieren, Lungen u. s. w.

Zu der metastatischen Verbreitungsart von Bakterien möchten wir auch die sehr häufig vorkommenden Fälle rechnen, in welchen durch mechanische Momente die Infektionserreger verschleppt werden und es so zur Infektion neuer Teile des Organismus kommt. So die Ausbreitung von Keimen mittelst des respiratorischen Luftstromes innerhalb des Respirationstractus. Hat doch Nenninger[37] unter Flügge's Leitung nachgewiesen, dass selbst Luftströme von nicht sehr bedeutender Intensität Bakterien aus der Mundhöhle nach der Lunge verschleppen können. Ferner gehört hierher die Verbreitung von Keimen innerhalb der Lungen durch Aspiration von einem bestehenden Lungenherde aus in neue Bezirke der Lungen. Das mechanische Moment spielt weiterhin eine große Rolle bei der Ausbreitung der Tuberkulose, indem verschlucktes tuberkelbazillenhaltiges Sputum zur Verschleppung der Infektion nach dem Darm führt, andererseits ausgehustetes Sputum beim Vorbeipassieren den Larynx oder Pharynx infiziert, und andere Beispiele mehr. Auch der Gewebsdruck, unter dem die Mikroorganismen stehen, ist für das Fortschreiten mancher Infektionen von Wichtigkeit. So sehen wir, dass durch Aufhebung des Druckes infolge Inzisionen oder Drainage eine bis dahin im Fortschreiten begriffene Infektion zum Stillstand kommt.

Als dritte Hauptkategorie der Verbreitungsweise von Mikroorganismen im Körper können wir

γ) die septikämische Form der Infektion unterscheiden. Es ist dies derjenige Infektionstypus, bei welchem die Infektionserreger sich im gesamten Blutgefäßsystem verbreiten und innerhalb desselben sich vermehren. Beim Menschen sehen wir dies vornehmlich bei schweren Streptokokkeninfektionen und seltener bei Staphylokokken-, Pneumokokken-, Milzbrand- nnd Pestinfektion. (Berichte der deutschen Pestkommission, der österreichischen Pestkommission). Auch das Recurrensfieber und die Malaria ist nach dieser Definition als eine Septikämie zu bezeichnen, da bei ihnen ebenfalls regelmäßig der spezifische Infektionserreger, die Recurrensspirochäten und die Malariaparasiten sich im Blute vermehren. In einzelnen Fällen können indessen auch andere Infektionserreger, bei denen wir gewöhnlich einen septikämischen Verlauf nicht zu sehen gewohnt sind, richtige Septikämie erzeugen. So beschreibt Banti[38] eine durch Kultur aus der Leiche sicher gestellte Septikämie infolge des Typhusbacillus mit massenhafter Anwesenheit des Typhusbacillus im Blute und allen Organen ohne eigentliche Lokalaffektion im Gewebe. Alessandro[39] beschrieb eine derartige Septikämie seitens Bacterium coli. Damit eine Bakterienkrankheit septikämisch verlaufen kann, ist vor allem nötig, dass die normalen baktericiden Kräfte des Blutes infolge der Infektion aufgehoben sind (s. Bd. III), da ja die Septikämie,

wie gesagt, ein Wachstum der Bakterien im Blute voraussetzt. Besonders geneigt zu septikämischem Verlauf vieler Infektionen sind eine Reihe unserer gewöhnlichen zu den Experimenten verwendeten Laboratoriumstiere. So verlaufen bei Mäusen und Kaninchen die Infektionen mit genügend virulenten Pneumo-, Streptokokken, Tetragenus und mit Milzbrand regelmäßig als typische Septikämie.

Früher wurde besonders unter dem Einflusse von Lister und Pasteur, die in ihren Studien auf eine gewisse Aehnlichkeit der Infektions- und Fäulnisprozesse hinwiesen, der Begriff der Sepsis (Blutvergiftung) auf alle möglichen mit schweren, allgemeinen Vergiftungserscheinungen einhergehende Infektionen angewendet. Es ist daher gut, hier nochmals darauf hinzuweisen, dass wir heute unter Septikämie ausschließlich die oben charakterisierte Infektionsform verstehen.

Wir verstehen bei dem Ausdrucke »septisch« bakteriologisch heute stets die Ausbreitung und das Wachstum von Bakterien, gewöhnlich Streptokokken, im Blute. Tavel & Kocher[40] haben statt dessen den Namen Bakteriämie und für die Fälle, wo eine Vergiftung des Blutes durch spezifische Gifte stattfindet, wie bei Tetanus und Diphtherie, den Ausdruck Toxinämie vorgeschlagen.

Das zeitweilige Vorkommen von Infektionserregern im Blute, wie wir es bei der metastatischen Verbreitung der Infektionserreger kennen gelernt haben, ist noch keine Septikämie. Denn hier ist das Blut einfach Transportmittel für Bakterien nach anderen Organen. Zur Septikämie gehört aber im bakteriologischen Sinne die Vervielfältigung der Keime im Blute. Kombiniert sich Septikämie mit Pyämie, so nennen wir dieses Septikopyämie.

Diese soeben unterschiedenen Haupttypen der Ausbreitung von Mikroorganismen im lebenden Organismus werden, wie schon oben erwähnt, durchaus nicht in jedem Falle von den einzelnen Bakterienspecies eingehalten, vielmehr kommen die allermannigfachsten Uebergänge und Kombinationen im einzelnen Infektionsfalle zwischen diesen Kategorieen vor. So bleibt, um ein Beispiel zu geben, der Gonococcus in der Mehrzahl der Fälle auf die Urethralschleimhaut lokalisiert, in einer anderen Zahl von Fällen breitet er sich in contiguo nach anderen Organen aus, in einer dritten Serie kommt die metastatische Ausbreitung auf dem Blutwege hinzu, so dass er selbst aus dem Blute und den Herzklappen gewonnen werden konnte (v. Leyden & Michaelis[41] und M. Wassermann[42]). Das gleiche gilt von den Streptokokken und anderen Bakterienarten. Wovon diese verschiedene Ausbreitung abhängt, dafür lassen sich allgemein giltige Gesetze nicht aufstellen. Es handelt sich dabei stets um besondere Eigentümlichkeiten, die im einzelnen Falle eine Rolle spielen, und zwar kommen hierfür einerseits die Infektionserreger, andererseits der invadierte Organismus in Betracht. Seitens des Infektionserregers spielen die Menge und Virulenz, seitens des Organismus die Eingangspforte und eine große Reihe von individuell verschiedenen anatomischen und biologischen Faktoren, welche wir in ihrer Gesamtheit als Disposition bezeichnen (s. ds. Bd. III), eine Rolle. So ist es im Experimente leicht nachzuweisen, dass ein wenig virulenter Milzbrand bei Kaninchen eine lokale Affektion erzeugt, ein voll virulenter dagegen von dem Orte der Infektion aus in die Blutbahn einwandert und eine Septikämie erzeugt. Ebenso hervortretend ist im Experiment bei solchen Infektionserregern, gegenüber welchen die Tiere eine gewisse angeborene Resistenz haben, der Einfluss der Menge auf die Art der Ausbreitung der In-

fektion. Kruse & Pansini[43] studierten experimentell den Einfluss, welchen die Menge von abgeschwächten Pneumokokken auf die Verbreitungsart im Organismus vom Kaninchen hat. Weiter fand Watson Cheyne[44], der diese Frage zahlenmäßig studierte, dass 10000 bis 300000 Hühnercholerabazillen, bei Kaninchen subkutan injiziert, lokalisiert bleiben, 300000 und darüber hingegen eine allgemeine Infektion hervorrufen. Bei sehr hochvirulenten Bakterienarten, für welche die betreffenden Tiere eine maximale Empfänglichkeit besitzen, spielt allerdings die Menge keine derartige Rolle. So soll nach Untersuchungen von Watson Cheyne, Lubarsch[45] und Emmerich[46] bei Mäusen selbst ein Milzbrandbacillus genügen, um eine tödliche Infektion hervorzurufen. Dem gegenüber stehen allerdings Beobachtungen, so von Preiss[47], Schönwerth[48] sowie von Bollinger[49], dass auch bei Individuen, die für eine Bakterienart höchst empfänglich sind, die Zahl der eindringenden Bakterien nicht unter ein gewisses Maß heruntergehen darf, um die Bakterien sich verallgemeinern und dadurch eine tödliche Infektion hervorrufen zu lassen. Inwieweit beim Menschen dieser für Tiere experimentell festgestellte Einfluss der Menge mancher Infektionserreger auf die Art der Ausbreitung bei gewissen Infektionen eine Rolle spielt, ist nicht mit solcher Sicherheit anzugeben. An und für sich gehört der Mensch ja für die meisten der bei ihm spontan vorkommenden Infektionen zu den allerempfänglichsten Species, für welche, wie wir soeben gesehen haben, die Menge doch nicht die Rolle spielt wie bei solchen Species, die von Haus aus eine ihnen eigentümliche Resistenz gegenüber dem betreffenden Infektionserreger besitzen. Es werden also unter natürlichen Bedingungen beim Menschen an und für sich nur immer eine beschränkte Anzahl von Infektionserregern anfänglich in den Organismus eindringen. Ob dabei aber ein einziger genügt, wie Emmerich will, oder doch immer eine gewisse Mindestzahl vorhanden sein muss, wie Preiss, Schönwerth und Bollinger nach ihren Experimenten schließen, darüber fehlen uns mangels experimenteller Möglichkeit sichere Anzeichen. Kruse[50] schließt daraus, dass bei Perforation des Darmes und nachfolgender Reinigung der Peritonealhöhle sehr oft eine Infektion ausbleibt, darauf, dass auch beim Menschen die Menge der eingedrungenen Keime eine Rolle spielt, damit eine allgemeinere Infektion zustande kommt, da in einem solchen Falle bei der Eröffnung des Peritoneums und der Toilette der Bauchhöhle sicher nicht alle Keime unschädlich gemacht, sondern nur verringert werden. Doch handelt es sich in solchen Fällen stets zumeist um Bacterium coli sowie gewisse Kokkenarten, für welche der Mensch offenbar ebenfalls von Haus aus eine gewisse Resistenz besitzt.

Dass auch die Eintrittspforte auf die Art der Ausbreitung der Infektion einen Einfluss hat, lässt sich experimentell leicht demonstrieren. Schon oben erwähnten wir, dass die direkte Einimpfung in die Blutbahn oder in große seröse Höhlen bei einer Reihe von Infektionserregern zu einer weiteren Verbreitung der Infektionserreger führt, offenbar indem hierdurch mächtige Hindernisse, welche sonst der Weiterverbreitung im Wege stehen wie die in den Lymphstrom eingeschalteten Lymphdrüsen mit ihrer filtrierenden und baktericiden Thätigkeit ausgeschaltet werden. So vertragen Kaninchen subkutan sehr große Mengen Typhusbazillen und es kommt bei ihnen nur zu einer lokal bleibenden Infektion, während sie bei intravenöser Injektion weit kleinerer Mengen der allgemeinen Infektion erliegen. Indessen liegen bei anderen

Infektionen die Verhältnisse betreffs der Eingangspforte wieder anders, als wie wir es hier geschildert haben. So wissen wir aus den Untersuchungen der österreichischen Pestkommission und denen Kolles (a. a. O.), dass bei sehr vereinzelten Pestbazillen umgekehrt bei der Einreibung in die rasierte Bauchhaut von Meerschweinchen, also bei der kutanen Infektion, es leichter zu einer weiteren Verbreitung der Pestbazillen kommt, als bei irgend einer anderen Infektionsart.

Dass die Widerstandskräfte eines Organismus den allergrößten Einfluss auf die Art und den Grad der Verbreitung der Infektionserreger haben, ist ohne weiteres klar. Die gleiche Menge Milzbrandbazillen, welche bei Meerschweinchen und Mäusen eine tödliche Septikämie hervorruft, erzielt bei den mit einer starken angeborenen Resistenz ausgerüsteten Ratten nur eine lokale, oft eitrige Infektion, indem nach v. Behring[51] der Alkaleszenzgrad des Rattenserums ein zu hoher ist, als dass Milzbrandbazillen im Blute wachsen können. Wyssokowitsch[52] hat auch diese Frage zahlenmäßig studiert. So fand er für die sehr empfänglichen Meerschweinchen, dass ca. 8—10 Tuberkelbazillen genügen, um sicher eine allgemeine Verbreitung der Tuberkelbazillen im Meerschweinchenorganismus hervorzurufen, dass aber bei den von Natur aus weit widerstandsfähigeren Kaninchen selbst 40 Tuberkelbazillen ausschließlich stets nur zu einer lokal bleibenden Infektion führen. Aehnliche Verschiedenheiten in der Art und Intensität der Ausbreitung einer Infektion je nach den geringeren oder größeren Widerständen, die der Organismus durch biologische Einrichtungen (s. Bd. III) entgegensetzt, können wir experimentell für fast alle Infektionserreger bei verschiedenen Tierspecies leicht demonstrieren. Daher leisten alle Faktoren, welche die angeborene Widerstandsfähigkeit des Organismus herabsetzen und über welche im Kapitel der individuellen Disposition ausführlich gesprochen werden wird und wozu wir auch eine gleichzeitige zweite Infektion (s. Mischinfektion) rechnen, der weiteren Verbreitung der Infektionserreger Vorschub.

Dass insbesondere bei den Infektionen des Menschen auch rein mechanische Momente, wie die Aspiration, der Durchbruch in Gefäße und große Lymphstämme (Weigert a. a. O.) arterielle infektiöse Embolieen durch Loslösung von Endokard- oder Venenthromben in einzelnen Fällen eine große Rolle für die Art und Weise der Verbreitung der Mikroorganismen haben, wurde schon oben bemerkt. Wir sehen also, aus wie vielerlei zu berücksichtigenden Umständen sich die Art der Verbreitung der Infektionserreger im einzelnen Falle zusammensetzt, so dass eine Beurteilung nur im gegebenen Falle möglich ist, allgemein giltige Regeln für alle Fälle aufzustellen aber nicht angängig erscheint.

Indessen haben uns die neueren Untersuchungen und das tiefere Eindringen in die Infektionsprozesse der Menschen gelehrt, dass in den meisten Fällen von Infektion beim Menschen die Verbreitung der Infektionserreger im Organismus eine größere ist, als man in einer gewissen Epoche der Bakteriologie, besonders unter dem Einflusse der ersten Befunde über die von den Bakterien abgesonderten Gifte angenommen hat. So galt es eine Zeit lang als feststehend, dass bei der Diphtherie sich die Diphtheriebazillen auf die Orte lokalisieren, wo es zur Bildung von Pseudomembranen kommt, dass in inneren Organen und im Blute Diphtheriebazillen aber nicht oder doch nur sehr selten vorkommen. So stellten Babes[53], Kolisko & Paltauf[54] und Spronk[55] das Vorkommen von Diphtheriebazillen in Milz und Blut noch als

sehr selten dar, bis dann FROSCH[56] bei den Untersuchungen von 14 Fällen von Diphtherie bei 10 die Diphtheriebazillen in Blut und inneren Organen nachwies, also die doch sehr häufige Verbreitung des Diphtheriebacillus im Körper zeigte. Aehnlich war es bei anderen Infektionen, so bei der durch die Pneumokokken hervorgerufenen kruppösen Pneumonie sowie dem Typhus, wo man ebenfalls früher unter dem Eindrucke der Giftwirkung der Bakterien eine weitere metastatische Ausbreitung von Bakterien im Organismus in die vom primären Sitze entfernten Organe als etwas sehr Seltenes und prognostisch durchaus Infaustes auffasste. Besonders der Uebergang der spezifischen Mikroorganismen ins Blut der Kranken und ihr Nachweis darin wurde als prognostisch durchaus schlecht angesehen. Auch in dieser Beziehung haben uns die neueren sorgfältigen Untersuchungen und die verbesserte Untersuchungstechnik gelehrt, dass bei allen möglichen Infektionen das zeitweilige Vorkommen von Infektionserregern im Blute der Kranken durchaus nicht selten, z. B. beim Typhus in gewissen Stadien der Fieberperiode sogar fast als regelmäßig zu bezeichnen ist und dass dieser Vorgang in keiner Weise eine so schlechte Prognose bedeutet. Denn, wie schon oben auseinandergesetzt, ist das einfache Durchpassieren von Mikroorganismen durch das Blut mit nachheriger metastatischer Herdbildung in anderen Organen noch durchaus nicht gleichbedeutend mit einer Vermehrung und konstantem Vorkommen der Bakterien, während der gesamten Krankheit innerhalb der Blutbahn, also mit Septikämie. So zeigte PETRUSCHKY[57], dass bei Fällen von Streptokokkeninfektionen, ja sogar bei einfachem Erysipel die Streptokokken auch bei solchen Fällen, die in Genesung übergingen, im Blute nachzuweisen waren. Für die kruppöse Pneumonie zeigten BANTI[58], COHN[59], NAZARI[60] u. a. in ca. 25 bis 30% der Fälle das zeitweilige Vorkommen von Pneumokokken im Blute der Kranken, und für Typhus konnte KÜHNAU ebenfalls in ca. 25% der Fälle das zeitweilige Vorkommen von Typhusbazillen im Blute nachweisen. Auch andere Autoren, und besonders die im Hamburg-Eppendorfer Krankenhaus ausgeführten Blutuntersuchungen zeigen die gleichen Resultate. So berichtet BERTELSMANN[254], dass er unter 100 Fällen von septischen Infektionen bei der Aussaat von 5 ccm Blut in 47 Fällen Bakterien im Blute nachweisen konnte, ohne dass die Patienten die klinischen Symptome der schweren Sepsis zeigten. Sehr viele derselben genasen. — Auch bei dem sogen. Katheterismusfieber habe er fast regelmäßig Bakterien im Blute angetroffen.

Bei der Verteilung der Mikroorganismen im Körper kommt für eine große Anzahl derselben eine ganz bestimmte Bevorzugung gewisser Gewebe und Organsysteme zur Beobachtung. So zeigt der Leprabacillus eine spezifische Neigung für die Invadierung des peripheren Nervensystems, der Choleravibrio eine spezifische Anpassung und Verbreitung im Darmepithel, die soweit geht, dass nach ISSAEFF & KOLLE[62] junge Kaninchen selbst bei der Injektion der Choleravibrionen in das Blut an Darmcholera, also an der Verbreitung der Choleravibrionen im Darmepithel zu Grunde gehen. Auch in der Metastasenbildung seitens der Mikroorganismen kommen derartige spezifische Prädilektionsstellen zur Beobachtung, so seitens der Gonokokken die Gelenke u. s. w. (cf. Kap. II), andere Bakterien dagegen wie die Strepto-, Pneumo-, Staphylokokken zeigen eine derartige spezifische Bevorzugung bestimmter Organe und Zellen nicht. ROGER (a. a. O.) hat daher vorgeschlagen, die ersteren Arten, bei denen eine Bevorzugung oder ausschließliche

Invasion gewisser Gewebe vorkommt, spezifische, die letzteren Arten aber nicht spezifische Mikroorganismen zu nennen. Wir würden eine derartige Bezeichnung und Einteilung aber für eine sehr verwirrende halten. Denn auch der Pneumococcus ist ein spezifischer Infektionserreger, wenngleich er sich in den verschiedenartigsten Geweben, Lunge, Mittelohr, Meningen, Peritoneum, Pleura, Endokard u. s. w. vermehren und dadurch klinisch die verschiedenartigsten Krankheitsbilder erzeugen kann. Aetiologisch und daher auch im Hinblick auf eine spätere ätiologische spezifische Therapie sind indessen dieses alles spezifische Pneumokokkeninfektionen, und es würde einen großen Rückschritt bedeuten, den Pneumococcus und andere Mikroorganismen, die eine gleich große Anpassungsfähigkeit an die verschiedensten Gewebe des Organismus zeigen, deshalb als nicht spezifische bezeichnen zu wollen. Worauf diese spezifische Affinität gewisser Mikroorganismen zu bestimmten Geweben beruht, ist noch in keiner Weise geklärt. Wir haben durch die Experimente der letzten Jahre erst angefangen, einen etwas näheren Einblick in die feinsten spezifisch chemischen Differenzen des Bakterienleibes zu gewinnen (cf. Cap. Agglutinine und Präzipitine Bd. III sowie Spezifizität Bd. I), und müssen wohl annehmen, dass derartige subtilste chemische Affinitäten zwischen Bestandteilen des Bakterienleibes und solchen der lebenden Zellen bestehen. Sehen wir doch auch bei nicht bakteritischen Giften einen direkten Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und spezifischer physiologischer Verteilung in gewissen Organen (Ehrlich[63]). Wie subtil diese hier in Frage kommenden Faktoren sein müssen, geht z. B. daraus hervor, dass bei ein und derselben Tierart mit zunehmendem Alter des Tieres ein Gewebe vollständig seine spezifische Affinität für eine bestimmte Bakterienart verlieren kann. So zeigen bei jungen säugenden Kaninchen nach Metschnikoff, Issaeff & Kolle (l. c.) die Choleravibrionen eine spezifische Prädilektion für die Darmepithelien, während bei älteren Kaninchen die Choleravibrionen das Darmepithel überhaupt nicht invadieren.

Ebenso wenig geklärt wie diese hier auseinandergesetzten Verhältnisse der spezifischen Anpassung mancher Mikroorganismen an bestimmte Gewebe ist die Frage, worauf überhaupt die Eigenschaft der infektiösen Bakterien, in das Gewebe einzudringen, also die ihnen innewohnende Invasionsfähigkeit beruht. Nach Arloing & Courmont[64], Charrin & Ruffer[65], Courmont[66], Roger[67], Kruse[68], Bouchard[69] und Vandevelde[70] sollen die infektiösen Bakterien Stoffe ausscheiden, welche auf den Organismus prädisponierend für die Invasion wirken. Kruse nennt diese Stoffe Lysine. Nach dieser Ansicht würde also die Invasionsfähigkeit der infektiösen Bakterien von der Menge und Beschaffenheit dieser prädisponierenden Lysine abhängen. Kruse glaubt, dass diese Stoffe die normalen angeborenen Abwehrkräfte des Organismus neutralisieren, so dass dann die Mikroorganismen eindringen und sich vermehren können. Vandevelde (l. c.), der diese Frage beim Staphylococcus näher studiert hat und dort an filtrierten alten Kulturen sowohl derartige, die Infektion begünstigende Stoffe, also Lysine im Sinne Kruses, als auch einen die cellulären Schutzorgane, die Leukocyten abtötenden Stoff, das Leukocidin, gefunden hat, glaubt nicht, dass diese Stoffe für den höheren oder geringen Grad der Infektiosität dieser Mikroorganismen ausschlaggebend sind, weil sowohl stark virulente, als auch in ihrer Virulenz stark abgeschwächte Staphylokokken in gleichem Maße die Lysine wie das Leukocidin produzieren. Allerdings will er

ihnen eine gewisse Rolle bei dem Mechanismus der Virulenz, also in dem Kampfe der Bakterien gegen den Organismus, zuschreiben. Dieser Forscher glaubt vielmehr, dass die Pathogenität in einer direkten »Resistenz« der pathogenen Bakterien gegenüber den bakterienfeindlichen Kräften des normalen Organismus beruht (s. Bd. III). Damit würde die Beobachtung von DANYSZ[71] übereinstimmen, welcher gefunden haben will, dass Milzbrandbazillen, die durch Passage (s. u.) in ihrer Infektiosität gesteigert worden waren, mit einer schleimigen Hülle umgeben würden, die sie gegenüber den abtötenden Kräften des Serums widerstandsfähiger machte. Jedenfalls können wir mit Sicherheit betreffs der Frage nach den Ursachen der Infektiosität eines pathogenen Mikroorganismus nachweisen, dass hierbei gewisse biologische Verhältnisse des betreffenden menschlichen oder tierischen Organismus von ausschlaggebender Bedeutung sind. Denn wir sehen bisweilen Fälle, in denen ausnahmsweise eine Bakterienart, die gewöhnlich für den Menschen nicht infektiös ist, bei einem einzelnen Individuum infektiös wirkt. So berichtet LUBOWSKI[72] über eine infektiöse mit Ikterus einhergehende Darmerkrankung eines Kindes, bei welcher er den sonst für den Menschen nicht infektiösen Schweinerotlaufbacillus einwandsfrei sicher gestellt als Ursache nachweisen konnte. Umgekehrt sind eine Menge von Fällen bekannt, wo der Choleravibrio zu Zeiten von Epidemieen bei Leuten, welche in enger Berührung mit Cholerakranken waren, in den Darmentleerungen gefunden wurde, ohne dass diese Leute die geringsten Infektionssymptome zeigten, während andere unter den gleichen Infektionsumständen an schwerster Cholera erkrankten. Das gleiche Verhalten ist von einer großen Anzahl pathogener Mikroorganismen bekannt (cf. Kap. II). Ja, nicht nur individuell sehen wir in dieser Beziehung die allergrößten Unterschiede, sondern es können sich mit dem zunehmenden Alter derartige biologische Veränderungen in dem Organismus einer ganzen Tierspecies vollziehen, dass ein und derselbe Mikroorganismus für den Menschen oder eine Tierart in einer gewissen Altersstufe infektiös, in einer anderen dagegen dies nicht mehr ist. Auf das verschiedene Verhalten von Choleravibrionen jungen und alten Kaninchen gegenüber haben wir in dieser Hinsicht schon oben verwiesen. Aber auch für den Menschen können wir derartige Beispiele anführen. So ist der Bacillus pyocyaneus nach den Untersuchungen von SCHIMMELBUSCH[73] und nach den Beobachtungen anderer Autoren für den Erwachsenen mit Ausnahme vereinzelter individuell zu betrachtender Fälle als nicht infektiös, sondern saprophytenartig zu betrachten. Dagegen ist er nach den Untersuchungen von KOSSEL[74] und vieler späterer Autoren für den Menschen im Kindesalter sicher infektiös, so dass er hier die schwersten Infektionen, Meningitis und allgemeine Infektion auf dem Wege der Blutbahn hervorrufen kann. Ja, selbst einzelne Teile des Organismus können zeitlich und individuell in ihren biologischen Verhältnissen, welche wir noch in keiner Weise vollständig übersehen, so verschieden sein, dass sie in einer Lebensperiode von gewissen Bakterienarten invadiert werden können, was in einer anderen Lebensperiode nicht der Fall ist. So ist es bakteriologisch sicher gestellt, (ROSINSKI[75]), dass der Gonococcus bei Neugeborenen die Mundschleimhaut invadieren kann, was bei Erwachsenen bisher mit Sicherheit nie beobachtet wurde. So weit wir in die Ursachen dieser Dinge eingedrungen sind, wird dies in den Kapiteln über natürliche Resistenz und persönliche Disposition des dritten Bandes ausführlich erörtert werden.

Hierher gehören auch die Fälle, in denen pathogene Bakterien oft sehr lange Zeit im Gewebe verweilen, ohne infektiöse Symptome zu machen, die sogen. latente Infektion (s. Kap. II), um dann unter besonderen Umständen, öfters im Anschluss an ein Trauma oder an eine zweite, sekundäre Infektion, manifest zu werden. Ferner die Fälle, in denen Mikroorganismen, die normal auf der Oberfläche der Schleimhäute des menschlichen Organismus zu wuchern pflegen, unter besonderen Verhältnissen in das Gewebe eindringen und dort infektiös wirken (Autoinfektion s. Kap. II). Auch diese Vorkommnisse hängen auf das innigste mit gewissen entwicklungshemmenden und baktericiden Kräften des normalen Organismus zusammen, so dass sie zusammenfassend bei dem Kapitel der angeborenen Resistenz und persönlichen Disposition behandelt werden sollen. Bei denjenigen Bakterienarten, bei welchen die pathogene Wirkung ausschließlich an ein spezifisches, in den Kreislauf gelangendes Gift gebunden ist, das zu bestimmten Organen eine spezifische Affinität hat, genügt selbst das Eindringen und die Vermehrung der lebenden Keime im Gewebe nicht, um ihre pathogene Wirkung ausüben zu können. Hier ist vielmehr nötig, dass das Gift in das betreffende Organ kommt, d. h. dass letzteres giftempfindlich ist. Am klarsten übersehen wir dies beim Tetanus. So erkranken Tauben und Hühner bei einer Infektion mit Tetanussporen nicht an Tetanus, trotzdem die Sporen bei ihnen auswachsen und das spezifische Gift in ihrem Blute kreist, indem ihr Zentralnervensystem nur in sehr geringem Maße tetanusgiftempfindlich ist (A. Wassermann [76]).

Es setzen sich demnach die Ursachen der Pathogenität eines infektiösen Mikroorganismus aus den allerverschiedensten Momenten zusammen, die einerseits dem betreffenden Mikroorganismus eigentümlich sind, andererseits in biologischen Eigenschaften des invadierten Organismus beruhen und deren eigentlichen Mechanismus wir noch nicht kennen.

Hat die Infektion einmal stattgefunden und Platz gegriffen, so wird nun **der zeitliche Verlauf, die Schwere der Infektion** ebenfalls von den mannigfaltigsten Faktoren, die zum Teil auf seiten der Mikroorganismen, zum Teil auf seiten des Organismus liegen, beeinflusst. In erster Linie sehen wir bei der experimentellen Prüfung dieser Frage ebenfalls wieder die Mengenverhältnisse der eingedrungenen Noxe die allergrößte Rolle spielen, wie wir dies schon oben bei der Frage nach dem Zustandekommen der Infektion erörtert haben. Im allgemeinen können wir den Satz aufstellen: je größer die Menge der eingedrungenen Keime oder des einverleibten Toxins, desto rascher ist im Experimente der Krankheitsverlauf, natürlich bis zu einem gewissen Maximum, über welches hinaus kein Einfluss selbst der gesteigertsten Dose mehr zu erkennen ist. Auch bei der Verlaufsart und der Schwere der Infektionen des Menschen spielen die im infizierten Organismus vorhandenen Mengenverhältnisse der Bakterien und ihrer Toxine eine hervorstechende Rolle. So entsteht bei der plötzlichen Aussaat einer großen Menge Tuberkelbazillen auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn das stürmisch und schwer verlaufende Bild der akuten Miliartuberkulose, während bei der Aussaat vereinzelter Tuberkelbazillen auf dem Wege der Lymph- oder Blutbahn nur einzelne Miliartuberkeln in Leber, Milz, Nieren oder anderen Organen entstehen, welche den Verlauf der In-

fektion nicht annähernd so schwer und akut gestalten. Ferner ersehen wir aus den vergleichenden bakteriologischen Blutuntersuchungen von Cohn (l. c.) und A. Fränkel[77] sowie von Kühnau (l. c.) bei Sepsis, Typhus und Pneumonie, dass, je größer die Anzahl der im Blute nachgewiesenen Bakterien, also eine je größere Ueberschwemmung des Organismus mit pathogenen Keimen vorhanden ist, desto schwerer der Krankheitsverlauf war.

Auch die Eintrittspforte ist für die Dauer und Schwere des Infektionsverlaufes bei vielen Infektionserregern, welche nicht, wie z. B. Cholera oder Typhus, von vornherein an ganz bestimmte Eingangspforten gebunden sind, von großem Einflusse auf den Infektionsverlauf. Für diejenigen Infektionserreger, bei welchen das Blut die Verallgemeinerung der Infektionserreger besorgt, wie beispielsweise Streptokokken, Tuberkelbazillen, Pneumokokken, Milzbrand, ferner bei Kaninchen und Meerschweinchen auch Typhus und Cholera, kann man auf Grund der experimentellen Thatsachen den Satz aufstellen, dass der Infektionsverlauf um so schwerer und akuter ist, je schneller die Keime in das Blut resorbiert werden. Daher sterben die Tiere bei der Infektion mit diesen Bakterien am raschesten bei der direkten Einführung in die Blutbahn oder bei Injektion in die großen serösen Höhlen, langsamer dagegen bei subkutaner Infektion. Kruse und Pansini (l. c.) haben für den Pneumococcus die Unterschiede in dem Grade und der Schnelligkeit des Infektionsverlaufes je nach der Eintrittspforte am Kaninchen sehr eingehend studiert. Auch für eine Reihe der spontanen Infektionen des Menschen können wir die Bedeutung der hier wiedergegebenen experimentellen Thatsachen erkennen. So verläuft eine Streptokokkeninfektion gewöhnlich um so rascher und schwerer, je günstiger die Eintrittspforte für die schnelle Resorption der eingedrungenen Keime in das Blut gelegen ist, wie dies besonders beim puerperalen Uterus sowie bei frischen, noch nicht mit Granulationen bedeckten Wunden der Fall ist. Auch bei der Pestinfektion des Menschen sehen wir das gleiche, indem die in der Lunge gelegene Eintrittspforte einen gewöhnlich viel schwereren Infektionsverlauf bedingt, als wenn der Pestbacillus durch die Haut eingedrungen ist, welchem Beispiel noch eine Reihe anderer leicht anzufügen wäre.

Von manchen Autoren wird der gegenüber der Norm physikalisch und chemisch veränderten Beschaffenheit des Gewebes der Eintrittspforte auf Grund ihrer Experimente eine große Wichtigkeit für den Verlauf einer Infektion beigemessen. So erzeugte Dorst[78] bei Kaninchen Hämatome. Impfte er nun in diese Hämatome Pneumokokken, so entwickelte sich bei diesen Tieren bereits bei $^{1}/_{1000}$ ccm Kultur eine schwere, tödliche Infektion, bei den Kontrolltieren erst bei 1 ccm Kultur. Aehnlich waren die Erfolge mit Staphylokokkeninfektion. Strick[79] konnte den gleichen Einfluss auf den Verlauf der Tetanusinfektion bei Kaninchen beobachten, wenn die Infektion von Schusswunden oder Hämatomen bei den Tieren ausging. Linser[80] studierte gleichfalls experimentell den Einfluss von Gewebsläsionen an der Eintrittspforte auf den Verlauf einer Infektion bei Kaninchen mit Staphylococcus aureus, Bac. Pyocyaneus, Bacterium coli, Streptokokken und giftfreien Tetanussporen. Er legte Muskelbündel der Adduktoren frei und bedeckte sie mit feuchten Kompressen. Diese Tiere dienten als Kontrollen. In einer zweiten Serie wurden diese Muskelbündel an den Enden unterbunden, in einer dritten wurden sie der Austrocknung überlassen, in einer vierten wurden

sie stark gequetscht. Bei den Tieren der ersten Reihe ging die Infektion überhaupt nicht an, bei den Tieren der übrigen Reihen dagegen entwickelte sich eine schwere, tödlich verlaufende Infektion und zwar war nach LINSER die Austrocknung und Quetschung des Gewebes der Eingangspforte besonders verderblich für den Verlauf der Infektion.

Beim Menschen kommt ferner für die Schwere der Infektion und die Schnelligkeit des Verlaufes noch in ausgesprochener Weise die anatomische Verteilung der Noxe hinzu, ob bei der Verbreitung des Infektionsstoffes lebenswichtige Organe der Sitz der Infektion sind oder weniger wichtige. Diese anatomische Verbreitung der Infektionserreger ist auch maßgebend für das klinische Bild der Erkrankung, welches ein Infektionserreger im gegebenen Falle hervorruft. So kann der Streptococcus, wenn er in das feste, straffe Bindegewebe des Fingers gelangt, das seiner Verbreitung ein mechanisches Hindernis entgegensetzt, eine lokal bleibende Entzündung, ein Panaritium, erzeugen. Gelangt er in lockeres Unterhautbindegewebe, so kommt es zur Phlegmone; verbreitet sich der Streptococcus in den Lymphspalten der Haut, so entsteht das Erysipel; gelangt er in die Peritonealhöhle, so kommt es zur Peritonitis; wächst er im Blute, so entsteht das Bild der Septikämie u. s. w. Wir sehen aus diesen Beispielen, wie verschieden ein und dieselbe Infektion verlaufen kann, sofern nur der Infektionserreger nicht eine spezifische Anpassung an ganz bestimmte Gewebe (s. o.) besitzt, so dass er, wie z. B. der Choleravibrio, sich ausschließlich nur in einem Gewebe z. B. in dem Darmepithel vermehren kann. Trotz dieses verschiedenen klinischen Infektionsverlaufes sind indessen alle diese verschiedenen Krankheitsbilder, wie wir dies schon oben am Beispiel des Pneumococcus auseinandergesetzt haben, ätiologisch ein und dieselben, nur symptomatisch verschiedene Streptokokkeninfektionen. Dies geht mit unzweideutiger Sicherheit aus den von PETRUSCHKY[81] am Menschen gemachten Versuchen hervor, indem es diesem Autor gelang, bei Karkinomkranken zwecks therapeutischer Maßnahmen typisches fieberhaftes Erysipel hervorzubringen, indem er Streptokokken, die er aus einem Falle von eitriger Peritonitis nach parametritischem Exsudat gezüchtet hatte, durch oberflächliche Skarifikation in die Lymphräume der Haut brachte. Der Einfluss, der von seiten des Organismus durch die seinen Säften und Zellen normal innewohnenden und individuell sowie unter Einfluss äußerer Faktoren schwankenden, bereits wiederholt erwähnten Abwehrkräfte auf den Verlauf der Infektion ausgeübt wird, wird in Band III behandelt werden.

Von größtem Einfluss auf den Verlauf der Infektion sind endlich noch die Virulenz der Infektionserreger sowie die Bakterienassoziationen, d. h. indem nicht eine, sondern mehrere Bakterienarten in dem betreffenden Falle vorhanden sind, also die sogen. Misch- und Sekundärinfektionen.

Unter **Virulenzgrad** eines Infektionserregers verstehen wir den Grad seines pathogenen Vermögens im empfänglichen Organismus. Die Virulenz stellt also die Summe der spezifisch krankmachenden Wirkungen eines Mikroorganismus dar. Manche Autoren unterscheiden zwischen Virulenz und Toxizität, indem sie unter Virulenz die Infektiosität, d. h. die Fähigkeit, im Tierkörper zu wachsen, unter Toxizität die Fähigkeit und das Maß der Giftproduktion verstehen. Wie wir indessen schon oben auseinandergesetzt haben, lässt sich bei den Infektionsprozessen sehr häufig nicht scharf auseinanderhalten, welche Wirkung der Infektion, d. h.

der Ausbreitung der lebenden Bakterien, und welche Wirkung der Intoxikation, d. h. der Wirkung der leblosen Stoffe derselben zuzuschreiben sind. Bei sehr vielen Mikroorganismen gehen Infektion und Intoxikation so eng nebeneinander her und greifen so ineinander über, besonders bei jenen, bei welchen, wie bei Cholera und Typhus, die Gifte zum größten Teile an den Bakterienleib selbst gebunden sind und erst beim Zerfalle derselben frei werden (cf. Gifte, Kap. Endotoxine), dass wir eine derartige scharfe Trennung wohl prinzipiell, aber nicht für die im Organismus sich abspielenden thatsächlichen Verhältnisse durchführen können. Damit soll natürlich durchaus nicht geleugnet werden, dass bei manchen Bakterienarten, bei welchen die Infektiosität hinter der Giftbildung völlig zurücktritt, wie beim Tetanusbacillus oder beim Diphtheriebacillus, man sehr häufig nachweisen kann, dass wenig infektiöse, d. h. mit geringer Wachstumsenergie ausgerüstete Bazillen sehr starke Giftproduzenten sind, und andererseits Diphtheriebazillen, die sehr üppig wachsen, also sehr infektiös sind, sehr wenig Gift produzieren, wie dies von Bomstein[82], Croly[83] und Brunner[84] beschrieben und wohl von allen, die mit diesen Bakterienarten gearbeitet haben, beobachtet wurde. Da nun bei Tetanus und Diphtherie die Verbreitung der lebenden Infektionserreger als solcher nicht annähernd die Rolle spielt wie die Verbreitung des spezifischen Giftes dieser Bakterien im Organismus, das von den lebenden Bakterien ausgeschieden und durch Vermittlung des Kreislaufes die gesamten spezifischen Krankheitssymptome verursacht, so dass wir hier selbst ohne jeden lebenden Infektionserreger ausschließlich mit dem Gifte (s. Bakteriengifte) die spezifische Krankheit erzeugen können, so richtet sich bei diesen Bakterienarten der Grad der Virulenz ausschließlich nach dem Maße ihrer Giftproduktion. Ein Diphtheriebacillus, der zwar sehr gut im Tierkörper wächst, aber nur kleine Mengen Gift zu produzieren vermag, ist eben weniger virulent als einer, bei dem dies umgekehrt ist, und andererseits richtet sich bei Bakterien, bei denen ihre spezifische Wirkung ausschließlich an die Anwesenheit der Bakterien als solcher im Gewebe gebunden ist, z. B. beim Tuberkelbacillus die Virulenz ausschließlich nach der Verbreitungs- und Wachstumsmöglichkeit, welche diese Bakterienarten im Organismus haben. Vagedes[85] hat die Virulenzunterschiede der Tuberkelbazillen, welche direkt aus dem Menschen gezüchtet waren, besonders eingehend an Kaninchen und Ratten studiert und spricht sich darüber in der Art aus, »dass Tuberkelbazillenkulturen verschiedener Herkunft sehr verschiedene Virulenz für Tiere besitzen können, also im Tierkörper eine verschieden starke Wachstumsenergie zeigen.«

Der Grad der Virulenz kann nun bei allen Mikroorganismen, wie wir uns leicht im Tierversuche überzeugen können, ein sehr verschiedener sein und wir haben es für die meisten Bakterienkulturen in der Hand, sie durch gewisse Maßnahmen in ihrer Virulenz für Tiere herabzusetzen oder auch zu steigern. Indessen ist dabei das Verhalten sehr häufig derart, dass die Virulenz für eine gewisse Tierart herabgesetzt, für eine andere hingegen dabei gleich bleibt oder sogar im Gegenteil gesteigert wird. Denn damit, dass ein Mikroorganismus eine sehr hohe Virulenz für eine gewisse Tierspecies zeigt, ist durchaus nicht gesagt, dass er nun für alle Species, für welche er pathogen ist, eine ebenso starke Virulenz besitzt. Wir werden hierauf noch weiter unten zu sprechen kommen. Die Virulenz ist eben nach allem, was wir bisher bereits kennen gelernt haben, stets eine relative

Größe, die eine Funktion der Wechselbeziehungen zwischen gewissen biologischen Eigenschaften des Bakteriums und des lebenden Organismus darstellt. Bietet der letztere bei einer bestimmten Tierart oder selbst individuell bei einem bestimmten Individuum dem ersteren größeren Widerstand als in einem anderen, dann ist die betreffende Bakterienart für diesen Organismus weniger virulent als für den zweiten. Demgemäß ist es leicht zu verstehen, dass die Virulenzsteigerung oder der besondere Grad der Virulenz für eine Tierart noch nicht regelmäßig das gleiche für eine zweite oder alle Tierspecies bedingt, indem in der zweiten nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ andere Widerstände sich der pathogenen Entfaltung des betreffenden Mikroorganismus entgegenstellen können. Derartiges zeigte experimentell zuerst für den Schweinerotlaufbacillus Pasteur[86] sowie für Streptokokken Knorr[87], Petruschky[88], Koch & Petruschky[89], indem Streptokokken, die in ihrer Virulenz für Mäuse sehr gesteigert waren, in ihrer Virulenz für Kaninchen zurückgingen und umgekehrt. Besonders geht dieses Verhalten auch aus Versuchen von A. Wassermann[90] hervor. Man kann nämlich leicht die Virulenz bestimmter Infektionserreger, so des Typhusbacillus, für eine Tierspecies, z. B. Meerschweinchen steigern, indem man die normalen biologischen Resistenzkräfte des Meerschweinchenorganismus durch spezifische Gegenmittel bindet (s. Antikomplemente bei Kap. Persönliche Disposition und angeborene Resistenz Bd. III). Der Gegenkörper, welcher die Resistenzkräfte des Meerschweinchens bindet, ist indessen für eine andere Tierart, z. B. den Mäuseorganismus, ohne jeden Einfluss, so dass also hieraus klar hervorgeht, dass die Resistenzkräfte verschiedener Tierspecies in qualitativ verschiedenen Stoffen beruhen, und daher eine Bakterienart für die eine Tierart einen höheren, für die andere einen geringeren Virulenzgrad besitzen kann, je nachdem sie sich gegenüber den Resistenzkräften der einen oder der anderen Species gerade besonders widerstandsfähig erweist.

Vergleichen wir nun die Virulenz ein und derselben Bakterienart, aber aus verschiedenen Krankheitsfällen des Menschen gezüchtet, indem wir quantitativ gleiche Mengen ein und derselben Tierart beibringen, so zeigen hierbei die verschiedenen »Stämme« sehr große Schwankungen in ihrer Virulenz. Derartiges wurde für Diphtheriebazillen bereits von Löffler[91], von Roux & Yersin (l. c.) und vielen anderen Autoren berichtet, für Streptokokken von A. Levy[92], v. Lingelsheim[93], Petruschky (l. c.), für Pneumokokken von Kruse & Pansini[94], für Typhusbazillen von Brieger, Kitasato & Wassermann[95]. Für Tuberkelbazillen, für welche dieses Factum anfangs geleugnet wurde, konnte es Vagedes (l. c.) mit Sicherheit nachweisen. Auf die Frage, ob wir berechtigt sind, aus der im Tierexperiment hervortretenden besonderen Virulenz eines aus einem menschlichen Krankheitsfalle frisch gezüchteten Infektionserregers den direkten Schluss zu machen, dass dieser Infektionserreger sich auch im menschlichen Organismus besonders virulent verhalte, werden wir weiter unten zu sprechen kommen.

Wie schon kurz vorher erwähnt, ist es uns für fast alle Infektionserreger möglich, unter künstlichen Bedingungen die Virulenz zu verändern und zwar einerseits abzuschwächen, andererseits zu erhöhen. Eine Abschwächung der meisten parasitären Bakterien tritt spontan im Laufe der künstlichen Züchtung auf Nährböden ein. Daher sind im allgemeinen alle Bakterien am virulentesten direkt ohne zwischenliegende Kultur aus dem lebenden Organismus

verimpft. So ist beispielsweise das Organ oder das Blut eines an Milzbrand frisch gestorbenen Tieres stets der virulenteste Infektionsstoff für Milzbrand. Offenbar spielen hierbei teils schädliche Produkte, welche sich beim Wachstum der Bakterien auf Nährböden entwickeln, Säuren, Basen, Fermente, und welche auf die Bakterien einwirken, sowie auch die Anpassung an das Wachstum auf künstlichen Nährböden die Hauptrolle, indem die Bakterien sich an saprophytische Lebensweise gewöhnen. Infolgedessen sind diejenigen Nährmedien, welche in ihrer Zusammensetzung den natürlichen Säften des Organismus am nächsten kommen, für die streng parasitären Mikroorganismen am geeignetsten, um die Virulenz länger zu erhalten. So bewahren nach ROGER (l. c.) und v. LINGELSHEIM (l. c.) Streptokokken im Kaninchenserum, nach E. FRÄNKEL & REICHE[96] Pneumokokken auf Blutagar oder nach GRAWITZ & STEFFEN[97] auf koaguliertem pneumonischem Sputum länger ihre Virulenz als auf den gewöhnlichen Nährmedien. Ebenso verhalten sich Diphtheriebazillen nach LÖFFLER (l. c.) und anderen Autoren auf koaguliertem Serum.

ROUX & METSCHNIKOFF[98] haben ein anderes Kulturverfahren zur Erhaltung der Virulenz vorgeschlagen, das den natürlichen Verhältnissen noch näher kommt, indem sie die Bakterien innerhalb Collodiumsäckchen in die Bauchhöhle von Tieren bringen und dort belassen.

Sehr zu empfehlen ist es auch, die Virulenz der Bakterien dadurch zu bewahren, dass man das die Infektionserreger enthaltende Blut der Versuchstiere steril in Glaskapillaren aufsammelt, diese zuschmilzt und auf Eis aufbewahrt.

Bei der Anwendung der gewöhnlichen Nährböden spielt für die Erhaltung der Virulenz vor allem die chemische Zusammensetzung des Nährbodens, besonders die richtige Alkaleszenz desselben eine große Rolle, so dass manche Bakterienarten, z. B. Typhus, bei Verwendung eines schlecht bereiteten Nährbodens von einem Tag zum andern ihre Virulenz einbüssen können (PFEIFFER & KOLLE l. c.). Derartiger ungünstiger Einfluss seitens ungeeignet bereiteter Nährböden auf die Virulenz ist noch bei vielen anderen Bakterien beobachtet worden, ja man kann behaupten, dass fast jede Bakterienart ein gewisses Optimum der Alkaleszenz und des Peptonzusatzes hat, bei welchem sie ihre Virulenz auf dem künstlichen Nährboden am besten erhält.

Die verschiedenen Bakterienarten zeigen in Bezug auf ihre Neigung, auf künstlichen Nährböden avirulent zu werden, sehr große Verschiedenheiten. So schwächt sich beispielsweise der Pneumococcus in den gewöhnlichen künstlichen Kulturen sehr rasch ab, während bei anderen, besonders sporenbildenden, z. B. dem Tetanus, dies in weit geringerem Maße der Fall ist. Andere Bakterien zeigen eine ganz besondere Neigung, avirulent oder selbst abgetötet zu werden, wenn in den Nährmedien bestimmte schädliche Stoffwechselprodukte ihres eigenen Wachstums auf sie einwirken. So sind Streptokokken und Diphtheriebazillen sehr empfindlich gegen Säuren und schwächen sich infolgedessen sehr leicht auf Nährböden ab, denen solche Zusätze gemacht sind, dass die Bakterien darauf mehr Säuren produzieren, z. B. Traubenzucker und Glycerin (für Streptokokken v. LINGELSHEIM l. c.). Andere Bakterien bilden im Gegenteil stark alkalisch reagierende Stoffe, Basen (s. Kapitel II) in ihren Kulturen, welche bei längerem Kontakte die Virulenz abschwächen, so der Choleravibrio. Bei anderen kommen gewisse Fermente hinzu, welche die lebenden Bakterien schädigen, die sog. Nukleasen, z. B. bei Pyocyaneus die sog. Pyocyanase, welche von EMMERICH & LÖW[99] eingehend studiert wurde. Fast alle pathogenen Bakterien werden ferner rascher auf künstlichem Nährböden avirulent, wenn die Kulturen längere Zeit bei 37° gehalten werden. Hierbei spielt die bei dieser Temperatur weit intensiver erfolgende Austrocknung eine bedeutende Rolle. Im Einklang damit fand PETRUSCHKY[100], dass

manche Bakterienarten, besonders Streptokokken, in Gelatine verimpft und auf Eis aufbewahrt, weit länger ihre Virulenz bewahren.

Bei vielen Bakterienarten ist die durch eine der genannten Schädlichkeiten eintretende Virulenzherabsetzung nur eine individuelle, die einzelne Kulturgeneration betreffende, so dass der betreffende Stamm seine Virulenz wieder erlangt, wenn er auf einen neuen gut bereiteten Nährboden in öfterer Wiederholung übertragen wird. Andere dagegen übertragen, wenn sie einmal abgeschwächt sind, den Virulenzverlust bei der Ueberimpfung auch auf die folgende Generation und können dann entweder gar nicht mehr oder nur durch kompliziertere Maßnahmen wieder in ihrer Virulenz gesteigert werden (s. u.).

Neben dieser spontanen Abschwächung, welche, wie gesagt, besonders bei längerem Verweilen auf künstlichen Nährböden ohne neue Uebertragung eintritt, verfügen wir über eine große Reihe von Agentien, mittels deren wir die Virulenz der Bakterien willkürlich in beliebigem Grade bis zum vollständigen Verlust herabsetzen können. Der erste, welcher in dieser Beziehung systematische Versuche anstellte, welche seitdem für alle folgenden in dieser Richtung die Grundlage abgegeben haben, war Pasteur[101], welcher den Vorgang der absichtlichen Virulenzherabsetzung an den Hühnercholerabazillen studierte. Auch bei der durch gewisse Einwirkungen willkürlich herabgesetzten Virulenz müssen wir indessen unterscheiden, ob durch das angewendete Mittel nur die Virulenz der betreffenden Generation herabgesetzt wird, so dass bei Neuübertragung die folgende Generation wieder die alte Virulenz zeigt, oder ob der künstlich herbeigeführte Virulenzverlust zu einer dauernden, sich von Generation zu Generation übertragenden Eigenschaft des betreffenden Stammes wurde. Derartige Stämme, welche einen solchen dauernden Virulenzverlust erlitten haben, nennen wir seit Pasteur[102] Vaccins (s. ds. Bd. III). Bei der Einwirkung vieler Agentien ist ferner die Herabsetzung der Virulenz nur eine scheinbare, indem durch das betreffende Agens nicht so sehr diejenigen biologischen Eigenschaften des Bakteriums betroffen werden, welche für die Virulenz in Frage kommen, sondern indem durch das betreffende, auf die Kultur einwirkende Agens eine große Anzahl von lebenden Individuen abgetötet wurde und daher der infektiöse Grad einer solchen Kultur durch Verminderung der lebenden Keime ein numerisch schwächerer wird. Bei den Bakterienarten, welche vornehmlich durch ihre gelösten Gifte wirken, wie Diphtherie und Tetanus, ist das Verhalten dann so, dass das in den Kulturen vorhandene Gift durch das betreffende Agens zum größten Teile oder ganz zerstört wurde. Derartige nur scheinbare Virulenzverluste, welche, wie gesagt, nur auf einer Vernichtung sei es lebender Bakterien oder deren Gifte in einer Kulturgeneration beruhen, gleichen sich natürlich sofort wieder aus, sobald wir von der betreffenden Generation durch Umzüchtung eine neue anlegen.

Von den Agentien, welche im Laboratorium hauptsächlich zur willkürlichen Abschwächung der Virulenz von Bakterien benutzt werden, nennen wir in erster Linie 1. die Einwirkung erhöhter Temperaturen. Zuerst hat dieselbe Toussaint[103] bei Milzbrand angewendet, indem er Anthraxblut 10 Minuten auf 55° erwärmte. Doch ist diese Virulenzherabsetzung nur eine vorübergehende und unsichere. Die ausführlichsten Studien über die Einwirkung erhöhter Temperaturen auf die Virulenz von Bakterien verdanken wir Pasteur, Chamberland & Roux.[104] Diese Autoren zeigten, dass man durch verschieden lange Züchtung von Milzbrand bei erhöhter Temperatur die Virulenzherabsetzung der Bakterien willkürlich und dauernd, also als von Generation zu Generation übertragbare Eigenschaft in beliebigem Maße erzielen kann. Pasteur und seine Mitarbeiter züchteten zu diesem Behufe die Milz-

brandbazillen wochenlang in Bouillon bei 42—43°. Die nach 43 Tagen bei dieser Temperatur gewonnenen Kulturen waren bei der Impfung für kein Versuchstier mehr virulent und durch kürzer dauernde Züchtung bei diesen Temperaturen ließen sich alle Varietäten der Virulenz und zwar als dauernde von Generation auf Generation übertragbare Eigenschaft erzielen. Diese Versuche wurden von KOCH, GAFFKY & LÖFFLER[105] bestätigt. WOSSNESSENSKY[106] und CHAUVEAU[107] zeigten, dass die Einwirkung einer Temperatur von 42—43° und die gleichzeitige Kombination von einem auf das Drei- bis Sechsfache erhöhten Atmosphärendruck die Milzbrandbazillen bereits in 4—6 Tagen dauernd abschwächen. Seit diesen grundlegenden Arbeiten ist die Einwirkung von erhöhten Temperaturen in den verschiedensten Modifikationen auf Bakterien eines der gebräuchlichsten Mittel geworden, um die Virulenz willkürlich herabzusetzen. So wurde dieselbe zu diesem Zweck von CARL FRÄNKEL[108] für Diphtheriebazillen, von BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN (l. c.) für Cholera und Typhus und von vielen anderen Forschern angewendet; 2. die abschwächende Wirkung des Sonnenlichtes auf die Virulenz von Bakterien wurde zuerst von ARLOING[109] für Milzbrandbazillen beschrieben. Doch scheint es sich hier nicht um einen eigentlichen Virulenzverlust, sondern um die Abtötung eines großen Teiles der lebenden Bakterien zu handeln, da wir wissen, dass die bakterienabtötende Kraft des Sonnenlichtes eine sehr große ist (BUCHNER[110]). Indessen behauptet SANTORI[111], dass die Milzbrandbazillen, ehe sie vom Sonnenlicht getötet werden, eine echte Abschwächung erleiden; 3. der Zusatz von chemischen, die Bakterien schädigenden Stoffen zu den Kulturen in solchen Quantitäten, dass dadurch nicht eine vollständige Abtötung, sondern nur eine Entwicklungshemmung hervorgerufen wird, wurde und wird von vielen Autoren zwecks Herabsetzung der Virulenz verwendet. Zum ersten Male wandten dies Mittel an CHAMBERLAND & ROUX[112], indem sie Milzbrandbazillen in Bouillon züchteten, welche zu $^{1}/_{600}$—$^{1}/_{180}$ Volumen Karbolsäure oder $^{1}/_{2000}$—$^{1}/_{5000}$ Teile doppeltchromsaures Kali enthielt. Sie beobachteten dann, dass die Bakterien sich unter diesen Umständen binnen 21 resp. 10 Tagen völlig abschwächen können. BEHRING & KITASATO[113] verwendeten für Diphtherie und Tetanus zu dem gleichen Zweck Jodtrichlorid, ROUX[114] LUGOLsche Jodlösung. EHRLICH[115] empfiehlt zu dem gleichen Zweck für Tetanus Schwefelkohlenstoff. Doch handelt es sich hierbei mehr um die Zerstörung des Tetanusgiftes, nicht um eine biologische Virulenzherabsetzung der Tetanussporen, wie auch bei den Versuchen von BEHRING & KITASATO sowie ROUX dieses Moment der Giftzerstörung die Hauptsache sein dürfte. Auch andere Desinfektionsmittel wurden in großer Zahl zu diesem Behufe verwendet. So wurde insbesondere der Sauerstoff bereits von PASTEUR (l. c.) als das Agens angesehen, welches in alten Kulturen hauptsächlich die schon oben erwähnte spontane Virulenzabschwächung besorgt. Der Sauerstoff wurde dann von anderen Autoren, sei es in Form von Ozon, sei es in Form von chemischen Verbindungen, welche leicht Sauerstoff abgeben, wie Wasserstoffsuperoxyd, Kaliumpermanganat, zwecks Abschwächung von Bakterien verwendet. Das Prinzip und die Methode bei allen diesen desinfizierenden Mitteln ist immer das oben angegebene, nämlich das betreffende Mittel in solcher Quantität abgestuft zuzusetzen, dass eine Entwicklungshemmung, indessen keine vollständige Abtötung erfolgt.

Unter dieser Kategorie dürfen wir wohl auch die die Virulenz herabsetzende Einwirkung der Elektrizität einführen, die von KRÜGER[116] und SMIRNOW[117] beschrieben wurde. Auch die verschieden abgestufte Austrocknung der Kulturen gehört hierher. Alle diese Agentien wirken indessen weniger Virulenz herabsetzend, als dass sie vielmehr einen großen Teil der

lebenden Bakterien oder deren Gifte abtöten resp. zerstören. Sehr häufig kombinieren sich die Wirkungen einzelner der hier angeführten Faktoren. So wirken bei der PASTEUR'schen Methode der Abschwächung des Hundswutsvirus durch das Trocknen des Markes über Aetzkali (s. Kap. Lyssa) nach ZAGARI's [118] Untersuchungen der Luftsauerstoff und die Austrocknung zusammen, um die Virulenzherabsetzung herbeizuführen;

4. eine ebenfalls von PASTEUR & THUILLIER [119] zuerst angegebene Methode der Virulenzabschwächung für manche Mikroorganismen besteht darin, dieselben mittelst einer oder mehrerer fortgesetzter Passagen durch eine Tierspecies für eine andere oder überhaupt weniger virulent zu machen. Zuerst beobachteten dieses die genannten Forscher für den Schweinerotlauf, der infolge Passagen durch das Kaninchen abgeschwächt wurde. PASTEUR zeigte ferner, dass das Hundswutcontagium mittelst Passagen durch Affen an Virulenz abnimmt. KNORR [120] und PETRUSCHKY [121] zeigten, dass Streptokokken durch Passage mittelst Kaninchen dauernd an Virulenz für Mäuse abnehmen und umgekehrt. Praktisch am wichtigsten ist dieses Verhalten beim Pockencontagium, indem FISCHER [122] zuerst einwandsfrei zeigte, dass das Vaccinecontagium das infolge Passage durch das Kalb dauernd in seiner Virulenz abgeschwächte echte Variolacontagium ist.

Umgekehrt verfügen wir nun auch über Mittel, die Virulenz von Bakterien zu steigern. Dazu gehört:

1. die häufige Ueberimpfung von Bakterien zur Erzielung frischer Generationen auf ihnen zusagenden, gut bereiteten Nährmedien. Dieses Verfahren genügt, wie schon oben erwähnt, für alle diejenigen Fälle, in welchen die Virulenzherabsetzung eine infolge Untergangs zahlreicher lebender Bakterien oder infolge Zerstörung ihrer Gifte hervorgerufene vorübergehende Erscheinung ist. Für diejenigen Bakterienarten, welche gegen die bei ihrem Wachstum entstehenden Säuren sehr empfindlich sind (s. o.), empfiehlt MARTIN [123] besonders seinen Nährboden, der im wesentlichen aus selbstverdautem Schweinemagen unter Zumischung von gleichen Teilen Kalbfleischbouillon besteht. Auf ihm wachsen z. B. Diphtheriebazillen ohne Säurebildung und sollen daher besonders virulent sein;

2. auch der Zusatz bestimmter chemischer Stoffe soll nach einigen Autoren bei gewissen Bakterien virulenzerhöhend wirken. So soll nach ARLOING & CORNEVIN [124] der Zusatz von 2% Milchsäure und Traubenzucker die Virulenz von Rauschbrand maximal steigern. Nach BLACHSTEIN [125] sollen Kaliumnitrat, Natriumphosphat und anorganische Eisensalze für Choleravibrionen virulenzsteigernd wirken. Nach ROUX (l. c.) wirkt der Sauerstoff virulenzsteigernd auf Diphtheriebazillen. Umgekehrt soll nach HUEPPE [126] der Abschluss von Sauerstoff virulenzsteigernd auf Cholera wirken. BRIEGER & COHN [127] beobachteten, dass der Zusatz von Extrakten aus faulem Fleisch virulenzerhöhend auf Tetanus wirke. Andere Autoren empfehlen Nährmedien aus bestimmten Organen, so aus Nieren, Leber, Hirn u. s. w., um für gewisse Bakterien eine Virulenzsteigerung zu erzielen. Indessen habe ich selbst mich niemals von einem irgendwie beträchtlichen Einflusse von Organauszügen auf die Virulenzsteigerung von Bakterien überzeugen können, im Gegenteil wirken sie weit eher virulenzherabsetzend (BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN l. c.). Dagegen ist die Wahl und die Menge des Peptons in den künstlichen Nährmedien für sehr viele Bakterien sehr wichtig zur Erzielung einer stärkeren Virulenz. So ist nach EHRLICH & WASSERMANN [128] das Pepton Chapoteaut, nach H. KOSSEL [129] auch das Pepton ASCHMANN besonders geeignet für die Virulenz der Diphtheriebazillen. Andere Autoren empfehlen hierfür besonders die oben kurz beschriebene MARTIN'sche Peptonlösung aus selbst digeriertem Schweinemagen.

Weit wichtiger als alle diese Verfahren zur Steigerung resp. zur Wiedererlangung der verloren gegangenen Virulenz ist

3. die öfters wiederholte Passage der Mikroorganismen durch den empfänglichen Tierkörper. Zuerst sah DAVAINE[130] bei Anwendung dieses Verfahrens eine Virulenzsteigerung der Mäuseseptikämiebazillen. Zielbewusst zur Steigerung der Virulenz wandte dasselbe zuerst PASTEUR[131] an, indem er die Virulenz des Schweinerotlaufs durch Passagen von Taube auf Taube erhöhte, während, wie erinnerlich, durch Passage von Kaninchen zu Kaninchen dieselbe nach seinen Untersuchungen herabgesetzt wurde. Seit diesen Untersuchungen ist die Thatsache, dass mehr oder weniger lange fortgesetzte Passagen durch den Tierkörper die Virulenz der Bakterien für diese Tierart oder sogar für alle empfänglichen Tierarten (cf. indessen die oben erwähnten Ausnahmen von PASTEUR, KNORR und PETRUSCHKY) erhöhen, allseitig festgestellt worden.*) Die Hauptsache dabei ist, dass das betreffende Tier an der Infektion erkrankt resp. stirbt und man aus den Organen**) desselben die Infektionserreger durch Kultur wiedergewinnen kann. Es ist deshalb für den Erfolg gleichgiltig, ob man zu den Passagen von Haus aus sehr empfängliche Tiere benutzt oder ob man weniger empfängliche Tiere durch besondere Eingriffe (Rückenmarcksdurchschneidung SAWTSCHENKO[132], Injektion von Antikomplement zwecks Resistenzherabsetzung WASSERMANN l. c. und HIMMEL[133]) künstlich in ihrer Empfänglichkeit erhöht, so dass sie an der Injektion der für sie sonst wenig virulenten Keime nunmehr erkranken. Man steigert dann hierdurch die Virulenz für diese sonst refraktären Tiere. Dies beobachtete SAWTSCHENKO für Milzbrandbazillen bei Tauben, denen er das Rückenmark durchtrennt hatte, FERMI & SALSANA[134] für Hühnertuberkulose bei Meerschweinchen, deren angeborene Resistenz für diese Bakterienart sie durch Injektion von Traubenzucker und Milchsäurelösung herabgesetzt hatten, HIMMEL für den Bacillus des Ulcus molle, indem er nach dem Vorgange von A. WASSERMANN durch Antikomplement die Empfänglichkeit der Meerschweinchen erhöhte. METSCHNIKOFF[135] und BORDET[136] geben sogar an, dass Mikroorganismen durch den Aufenthalt in dem Organismus eines gegen die betreffende Bakterienart künstlich immunisierten Tieres noch virulenter werden, als dieses mittelst Passage durch empfängliche Tiere möglich sei.

Die Steigerung der Virulenz mittelst Passage durch den Tierkörper ist wohl so zu erklären, dass seitens der normalen Widerstandskräfte des Organismus die weniger aktiven Elemente der Kultur vernichtet werden und nur die aktivsten, also virulentesten übrig bleiben, demnach eine Art Auswahl der lebens- und funktionskräftigsten Individuen stattfindet. Da nun bereits das frische Serum sehr stark bakterienvernichtend wirkt (s. Bd. III), so haben manche Autoren vorgeschlagen, die Virulenz statt vermittelst Passage durch den lebenden Organismus mittelst Passagekulturen im frischen Serum der betreffenden Tierart zu erhöhen. So berichtet ROGER (l. c.), dass er die Virulenz von Streptokokken durch fortlaufendes Ueberimpfen in Kaninchenserum steigern konnte. In Uebereinstimmung damit hat TROMMSDORFF[137] gefunden, dass

*) Für den von DANYSZ (Ann. Past. 1900) gefundenen für Ratten pathogenen Mikroorganismus stellten indessen im Gegensatze hierzu DANYSZ selbst (l. c.) sowie KISTER & KÖTTGEN (D. med. Woch., 1901) ABEL (ebd.) BRONSTEIN (ebd., 1902) sowie KOLLE (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Kr., Bd. 36) fest, dass er infolge fortgesetzter Passagen durch Ratten an Virulenz verliert.

**) Bei manchen Bakterienarten scheinen die aus bestimmten Organen nach Tierpassagen gezüchteten Mikroorganismen besonders virulent zu sein. So geben KOLLE & MARTINI (D. med. Woch., 1902) an, dass bei Passagen von Pestbazillen durch den Tierkörper mittels Inhalation, die aus der Lunge der gestorbenen Tiere gewonnenen Pestbazillen besonders virulent waren.

sich Bakterien durch fortlaufende Uebertragung durch frisches Serum an die im Serum befindlichen baktericiden Stoffe gewöhnen können und dass daher solche Passagekulturen weniger stark von dem frischen Serum abgetötet werden als gewöhnliche Kulturen. Danysz[138] will beobachtet haben, dass bei diesen Passagekulturen im frischen Serum die Bakterien, in seinem Falle Milzbrandbazillen, sich mit einer Art Schleimhülle umgeben, welche einen Schutz gegen die baktericiden Kräfte des Serums verleiht, gleichsam ein Antikörper gegen diesen ist. Man könnte sich also vorstellen, dass dies mit ein Grund der erhöhten Virulenz ist, die wir bei solchen Passagen beobachten. Wenn nun auch nicht zu zweifeln ist, dass es bei einer Reihe von Bakterien gelingt, mittelst Passagen einfach in frischem Serum die Virulenz zu steigern, so ist nach meinen Erfahrungen diese Steigerung doch nicht so hoch und prompt eintretend, wie bei der Passage durch den lebenden Organismus, in welchem doch noch andere Faktoren mitwirken als nur die Anpassung und Gewöhnung an die baktericiden Substanzen, die wir im extravaskulären Serum konstatieren können.

Zur exakten Beurteilung der Rolle, welche der Virulenz der Infektionserreger im einzelnen Infektionsfalle beim Menschen zukommt, fehlt uns bisher ein Verfahren, das uns sicher gestattet, den Virulenzgrad, welchen ein Mikroorganismus für den Menschen besitzt, zu bestimmen. Denn, wie schon oben erwähnt, ist es nicht ohne weiteres angängig, von einer besonders hohen Virulenz im Tierexperiment den gleichen Rückschluss für den Menschen zu machen. Dies geht sicher aus den Experimenten von Koch & Petruschky[139] hervor, welche zeigten, dass Streptokokken, die eine maximale Virulenz für Kaninchen besaßen, am Menschen nicht imstande waren, Erysipel zu erzeugen. Für andere Bakterien scheint dagegen nach den bisherigen Versuchen eine gewisse Uebereinstimmung zwischen besonderer Virulenz im Tierexperimente und besonderer Schwere des betreffenden Falles beim Menschen zu sprechen. So giebt Vagedes (a. a. O.) an, dass die Fälle von Tuberkulose, aus denen er Tuberkelbazillen mit besonderer Virulenz für Kaninchen und Ratten gewinnen konnte, auch beim Menschen sehr bösartig verlaufen seien. Infolge dieser Schwierigkeit, aus dem Tierexperimente allgemeingiltige Rückschlüsse darauf zu machen, welche Virulenz ein Infektionserreger beim Menschen im vorliegenden Falle gerade hat, wäre es demnach ein großer Vorteil, wenn wir andere sichere Anzeichen für die Beurteilung dieses Punktes hätten. Es liegen indessen auf diesem Gebiete bisher nur wenige eingehende Arbeiten vor. Tsistowitsch[140] giebt an, dass das Fehlen der Leukocytose bei Pneumonie (s. unten) immer den Rückschluss auf die Infektion mit besonders virulenten Pneumokokken gestattet, da er bei seinen Experimenten an Kaninchen nachweisen konnte, dass wenig virulente Pneumokokken eine Leukocytose, sehr stark virulente dagegen eine Verminderung der Leukocytose im Blute erzielen. Uebereinstimmend damit giebt nach seinen Untersuchungen am Menschen auch hier das Fehlen der Leukocyten bei Pneumonie eine schlechte Prognose. A. Fränkel (l. c.) glaubt aus dem zahlreichen Vorkommen der Pneumokokken bei krupöser Pneumonie im Blute denselben Schluss machen zu dürfen. Beyer[141] schlägt vor, zwecks Konstatierung des Virulenzgrades auf die besäete Agarplatte in die Mitte ein kleines Stück metallischer Silberfolie zu legen. Je größer die Zone um die Silberfolie ist, welche wachstumsfrei bleibt, desto weniger virulent sollen die Keime sein. Bei sehr hoher Virulenz wachsen die Keime bis dicht an die Silberfolie heran. Von besonderer Wichtig-

keit für die vorliegende Frage scheinen die Angaben von Marx & Woithe[142 143 144], dass man die Virulenz von Mikroorganismen bei menschlichen und tierischen Infektionen nach der Zahl der Individuen, welche Babes-Ernst'sche Körperchen tragen (s. Kapitel II), beurteilen könne. Je zahlreicher diese Keime in einem Krankheitsprodukte oder in einer Kultur vertreten seien, desto virulenter sei der betreffende Mikroorganismenstamm. Es haben indessen die Arbeiten von Ascoli[145] sowie Krompecher[146] und Gauss[147] ergeben, dass eine Uebereinstimmung zwischen Anzahl der Babes-Ernst'sche Körperchen tragenden Bakterien und Virulenz nicht als allgemeingiltiges Gesetz aufzustellen ist. So konnte Gauss die Virulenz eines Pyocyaneusstammes durch Tierpassagen maximal um das mehr als Vierzigfache des anfänglichen Virulenzgrades steigern, ohne dass sich bei einem einzigen Keime der höchst virulent gewordenen Kultur Babes-Ernst'sche Körperchen nachweisen ließen.

Wenn wir also auch, wie aus dem eben Gesagten hervorgeht, kein ganz sicheres allgemeingiltiges Verfahren besitzen, um die Virulenz eines Infektionsstoffes für den Menschen beurteilen zu können, so dürfen wir trotzdem in Analogie mit dem Verlaufe von Infektionen im Tierexperimente, in welchem, wie schon hervorgehoben, die Virulenz eine sehr große Rolle spielt, diese auch als einen sehr wichtigen Faktor für den Grad und die Schwere einer Infektion beim Menschen annehmen. Freilich wäre es irrig, wie manche Autoren es anzunehmen scheinen, die Virulenz als einzigen ausschlaggebenden Faktor für die verschiedene Schwere des Verlaufes einer Infektion anzunehmen. Es kommen hierfür noch die mannigfachsten anderen Punkte in Betracht, die wir im Vorhergehenden bereits auseinandergesetzt haben und die wie die Misch- und Sekundärinfektionen noch besprochen werden sollen. Dass die Virulenz allein nicht den Verlauf einer Infektion beim Menschen bestimmt, ersehen wir aus den Experimenten von Petruschky (l. c.), in welchen ein und derselbe Streptokokkenstamm bei der einen Patientin ein sehr heftiges Erysipel erzeugte, bei der anderen dagegen kaum eine lokale Reaktion hervorrief. Auch epidemiologische Erfahrungen lehren dasselbe, indem bei Epidemieausbrüchen in einem örtlich beschränkten kleinen Kreise, woselbst also der gleiche Infektionsstoff für alle Infizierten vorliegt, z. B. bei Cholera auf Schiffen, trotzdem der Infektionsverlauf und die Schwere des Falles bei den verschiedenen Individuen im weitesten Grade schwankt. Für die Annahme aber, dass sich eine ganze Bakterienspecies als solche im Laufe der Zeit dauernd in ihrer Virulenz abgeschwächt habe, wie dieses z. B. von der Diphtherie- oder vom Maserncontagium behauptet wurde, fehlt jeder begründete Anhaltspunkt. Bei diesen scheinbaren Abschwächungen einer ganzen Mikroorganismenspecies spielen Faktoren mit, welche mit der Virulenz nichts zu thun haben und welche auf das innigste mit der Vererbung der Immunität und der persönlichen Disposition (s. Bd. III) zusammenhängen. Denn wir sehen, dass die Masern unter einer Bevölkerung, welche bisher von ihnen verschont war, noch heute ebenso schwer verlaufen wie dieses früher bei uns der Fall war.

Was nun die **Wirkung der Infektionserreger im infizierten Organismus** angeht, so können wir hierbei unterscheiden zwischen lokalen und allgemeinen Wirkungen.

Unter **lokalen Wirkungen** verstehen wir die Veränderungen, welche die Infektionserreger oder deren Gifte an ihrem Sitze auf das Gewebe ausüben. Diese lokale Wirkung äußert sich fast ausschließlich

in Form der Entzündung und zwar der gewöhnlichen Entzündung in ihren verschiedensten Graden oder der proliferativen Entzündung mit Knötchen- und Geschwulstbildung (Granulationsgeschwulst VIRCHOWS, infektiöse Granulationsgeschwulst ZIEGLER's). Unter dem Einflusse von Mikroorganismen sehen wir alle Grade und Formen der Entzündung entstehen, so dass man eine Zeit lang überhaupt zweifelte, ob es eine Entzündung ohne Mikroorganismen giebt. Wir beobachten seröse, fibrinöse, eitrige, krupöse, sogen. diphtherische, hämorrhagische, nekrotisierende und gangräneszierende Entzündungen, ferner proliferative Vorgänge, die zu Neubildungen von Stecknadelkopfgröße bis zu großen Knoten, wie wir sie bei Lepra sehen, führen können. Alle diese mannigfaltigen pathologischen Prozesse haben ihre Ursache in den Wirkungen, welche die im Gewebe vorhandenen Mikroorganismen und deren Gifte ausüben. Das Verhalten ist indessen nicht derart, dass einem bestimmten Mikroorganismus stets und ausnahmslos die Fähigkeit zukommt, eine bestimmte Form der lokalen Reaktion hervorzurufen. Wohl giebt es gewisse Formen der Entzündung, welche an die Anwesenheit bestimmter Mikroorganismen gebunden, diesen spezifisch sind, z. B. die Tuberkelbildung dem Tuberkelbacillus, die Bildung von Rotzknoten dem Rotzbacillus. Aber diese gleichen Bakterien können, wie man sich im Tierversuche überzeugen kann, außer dieser ihrer spezifischen lokalen Wirkung auch noch die der gewöhnlichen Entzündung hervorrufen.*

Was die Frage betrifft, ob alle Mikroorganismen an dem Orte, woselbst sie in das Gewebe zuerst eindringen, also an der Eintrittspforte, lokale Veränderungen hervorrufen, so ist dies nicht der Fall. Besonders die Streptokokken dringen sehr oft in das Gewebe ein und verbreiten sich rasch im Organismus, ohne dass an ihrer Eintrittspforte eine lokale Reaktion erfolgt. Wir nennen solche Fälle kryptogenetische. Beim Pestbacillus ist es sogar die Regel, dass er die Haut ohne lokale Reaktion durchwandert, um erst in den regionalen Lymphdrüsen lokale Affektionen zu machen. Von besonderem Interesse ist diese Frage für die Infektion mit Tuberkelbazillen, doch ist sie hier strittig. Während BAUMGARTEN[148] und TANGL[149] der Meinung sind, dass die Tuberkelbazillen überall, wo sie eindringen, auch die spezifischen Veränderungen hervorbringen müssen, berichtet besonders CORNET[150], dass Tuberkelbazillen die unverletzte Schleimhaut passieren können, ohne an Ort und Stelle irgend eine krankhafte Veränderung zu erzeugen. Die Schnelligkeit, mit welcher eingedrungene Mikroorganismen von der Eintrittspforte aus sich verbreiten können, geht aus den Experimenten von SCHIMMELBUSCH[151] hervor. SCHIMMELBUSCH konnte bei der Einimpfung auf frischen blutenden Wunden bei Mäusen Milzbrand bereits nach einer halben Stunde in Lunge, Leber, Milz und Nieren, Pyocyaneus sogar schon nach 5 Minuten dort nachweisen. Indessen bestehen in dieser Hinsicht Verschiedenheiten unter den Infektionserregern, So bleibt das Lyssacontagium weit länger an der Eintrittspforte liegen, ehe es sich im Organismus verbreitet. Es berichtet hierüber BOMBICCI[152], dass man bei Einimpfung von Lyssacontagium in die vordere Augenkammer durch Enukleation des Auges noch einen Tag nach der Impfung den Ausbruch der Wut bei Kaninchen verhindern kann.

* Diese Ansicht wird allerdings für die bei der Tuberkulose des Menschen zur Beobachtung kommenden Erscheinungen von sehr erfahrenen Beobachtern, wie v. BAUMGARTEN nicht geteilt, was wir hier ausdrücklich hervorheben möchten.

Fragen wir uns, wodurch die Mikroorganismen an Ort und Stelle im Gewebe lokale Reaktionen hervorrufen, so könnte man in erster Linie dabei an eine Art Fremdkörperwirkung denken. Indessen ist es bei näherer Betrachtung der im Verlaufe von Infektionen auftretenden lokalen Veränderungen leicht nachzuweisen, dass dieser Faktor, also der mechanische Reiz von Fremdkörpern im Gewebe keine hervortretende Rolle dabei spielt. Dies geht vor allem daraus hervor, dass gewisse lokale Reaktionen ausschließlich gewissen Mikroorganismen spezifisch eigen sind und von keinem anderen hervorgebracht werden können, wie z. B. die Tuberkelbildung. Es sind also die lokalen Reaktionen des Gewebes nicht als mechanische, sondern als biologische Wirkung der eingedrungenen Infektionserreger aufzufassen. Die weitere Frage, ob diese Wirkungen an das Leben der Infektionserreger gebunden oder vielmehr durch chemische Stoffe der Bakterien, also durch Bakteriengifte, hervorgebracht werden, ist vielfach experimentell geprüft und einwandsfrei in letzterem Sinne für eine Reihe von Infektionserregern entschieden worden. Besonders beweisend in dieser Hinsicht sind die Experimente von PRUDDEN & HODENPYL[153], STRAUSS & GAMALEIA[154], VISSMANN[155], GRANCHER, LEDOUX, LEBARD[156], welche zeigten, dass auch nach der Injektion toter Tuberkelbazillen in den Kreislauf im Gewebe Knötchen vom histologischen Bau der Tuberkel entstehen. Ferner beweist das gleiche die Thatsache, dass man mit dem keimfreien Diphtheriegift die gleichen lokalen Entzündungserscheinungen hervorzurufen vermag wie mit den lebenden Diphtheriekulturen. Zur Hervorbringung lokaler Veränderungen im Gewebe sind alle Bakterien, auch die Saprophyten befähigt, sofern die letzteren in der nötigen Menge vorhanden sind (KNÜPPEL[157]). Das Protoplasma aller Bakterien wirkt auf das Gewebe reizend und in höherer Konzentration eitererregend.

Unter den verschiedenen Formen der lokalen Reaktion war insbesondere die im Verlaufe von Infektionen so häufig auftretende **Eiterung** der Gegenstand zahlreicher experimenteller Arbeiten, da gerade das Studium der eitrigen Entzündung als Prototyp der Entzündung Aufschluss über das gesamte **Wesen der Entzündung** zu geben versprach. Nachdem bereits PASTEUR[158] das Auftreten von Eiter nach Injektion abgetöteter pyogener Kokken experimentell beobachtet hatte, brachte zuerst LEBER[159 160] das Auftreten der Eiterung mit der von PFEFFER[161] entdeckten Chemotaxis in Verbindung. Sowohl LEBER (l. c.) wie PEKELHARING[162] und insbesondere METSCHNIKOFF[162a] sowie dessen Schüler MASSART & BORDET und GABRITSCHEWSKY[163], ferner H. BUCHNER[164] zeigten experimentell an Tieren unzweideutig, dass die meisten Bakterien positive chemotaktische Stoffe besitzen, welche die Leukocyten im Gewebe anlocken und daher zu einer Ansammlung von Leukocyten, zur Eiterung führen. Nachdem bereits LEBER in Staphylokokken einen bestimmten Stoff gefunden hatte, das Phlogosin, welches chemotaktische Wirkung auf Leukocyten und damit Eiterung hervorruft, beschäftigten sich besonders H. BUCHNER (l. c.) und sein Schüler RÖMER[165] mit den eitererregenden Stoffen in Bakterien. Diese Autoren konstatierten, dass durch Auskochen und Mazeration hergestellte Bakterienextrakte eitererregend wirken und nannten die in diesem Extrakt befindlichen, Eiweißreaktion gebenden, entzündungserregenden Stoffe Proteïne (s. Kap. Bakteriengifte).

Die Proteïne lassen sich, wie Buchner zeigte, aus allen Bakterien, seien sie Parasiten oder Saprophyten, darstellen. Derartige Proteïne wirken nicht nur anlockend auf Leukocyten, sondern sie erzeugen auch in die Blutbahn injiziert, wie Gärtner & Römer[166] zeigten, Beschleunigung des Lymphstromes, so dass nicht nur zellige sondern auch seröse Extravasation unter ihrem Einflusse erfolgt. So interessant alle diese Befunde auch sind, so sind indessen die Proteïne höchstens Substanzen, welche bei der Entzündung und Eiterung infolge größerer Mengen abgestorbener Bakterienkörper im Organismus in Frage kommen. Darauf deutet bereits hin, dass diese entzündungserregende Eigenschaft den Proteïnen aller Bakterien ohne Ausnahme zukommt und quantitative und qualitative Unterschiede in der Wirkung nur in geringem Maße bei den einzelnen höchst pathogenen oder den nicht pathogenen Mikroorganismen zu beobachten sind. Es ist also irrig, wie es vielfach geschieht, diese chemotaktisch und lymphagog wirkenden Substanzen der toten Bakterienleiber, die bei Auskochen oder Mazeration von Kulturen erhalten werden, ausschließlich als diejenigen Substanzen anzusehen, welche auch beim spontanen Ablauf der Infektion stets die lokalen Veränderungen oder die Eiterung erzeugen. Vielmehr sind es hier die komplizierten labilen Verbindungen, welche wir als Bakterientoxine bezeichnen (s. Kap. Bakteriengifte) und über deren chemische Konstitution wir noch so gut wie nichts wissen. Es ist besonders beim Diphtheriebacillus leicht experimentell nachzuweisen, dass das gleiche Toxin, welches die allgemeinen Wirkungen macht, auch die lokale Entzündung am Orte seines Sitzes im Gewebe verursacht. Denn die Immunisierung gegen das eine Gift hebt beides auf; besonders ist dieses auch aus dem schönen Versuche Ehrlichs[167] über die gleichzeitige Aufhebung der lokalen und allgemeinen Wirkung von Abrin durch die Immunität zu sehen, eines Stoffes, der sich ja ganz analog wie ein Bakteriengift verhält.

Also diese entzündungs- und eitererregende Wirkung der Proteïne ist nicht zu verwechseln mit der lokalen Wirkung der eigentlichen labilen Bakterientoxine. So erzeugt der Drusestreptococcus bei Mäusen stets multiple Abszesse. Der gewöhnliche Streptococcus thut dieses nicht und trotzdem haben die Proteïne der beiden die gleiche lokale Wirkung. Es muss also der Drusestreptococcus noch besondere labile, eitererregende Stoffe haben, die mit den Proteïnen nicht identisch sind, aber bei den im Laufe der spontanen Infektion auftretenden lokalen Veränderungen die ausschlaggebende Rolle spielen. So wissen wir auf Grund vielfacher bakteriologischer Erfahrungen und besonders auch nach den auf der Gerhardtschen Klinik in Berlin angestellten Untersuchungen, dass manche Bakterien, wenn sie in den Pleuraraum gelangen, fast stets ein eitriges pleuritisches Exsudat, andere dagegen viel häufiger ein seröses im Gefolge haben. — So waren unter 12 pleuritischen Exsudaten, in welchen sich der Friedländersche Kapselbacillus fand, alle eitrig. Unter 14 Exsudaten mit Typhusbazillen blieben 7 serös, 6 wurden eitrig, eines hämorrhagisch. Unter 35 Pleuraexsudaten mit Streptokokken-Befund blieb nur eines serös, dagegen wurden von 145 Pleuraexsudaten, in welchen Pneumokokken die Aetiologie bildeten, nur 36 eitrig, 109 blieben serös. — Man wird überhaupt Baumgarten (l. c.) vollständig beipflichten, wenn er davor warnt, die an Tieren gerade betreffs dieser Fragen experimentell gewonnenen Befunde ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen, da das menschliche Gewebe weit disponierter zu allen Formen der

Entzündung und besonders der Eiterung ist, wie das der zu unseren Experimenten verwendeten Tiere. Es bewirken also die Bakterien und deren Stoffe beim Menschen bereits in solchen minimalen Quantitäten starke entzündliche lokale Reaktionen, in denen sie von Tieren fast reaktionslos ertragen werden.

Wie schon oben erwähnt, kann ein und derselbe Mikroorganismus alle möglichen Formen der gewöhnlichen Entzündung machen. So erzeugen, um nur ein Beispiel zu nennen, Streptokokken ebenso gut seröse wie fibrinöse wie eitrige Entzündung, die alle nur einen verschiedenen Grad der ätiologisch einheitlichen lokalen Reaktion darstellen. Neben der Menge und der Virulenz der Infektionserreger kommen hierfür die mannigfaltigsten Faktoren in Betracht, so vor allem die anatomische und biologische Beschaffenheit des betreffenden Gewebes, das Sitz der Infektion ist, Punkte, die wir schon oben beim Beispiele der verschiedenen klinischen Entzündungsformen, welche ein und derselbe Streptococcus je nach seinem Sitze im Peritoneum, in den Lymphspalten der Haut, dem lokalen Unterhautbindegewebe u. s. w. hervorbringen kann, berücksichtigt haben. Dortselbst haben wir auch bereits die Experimente von PETRUSCHKY angeführt, welcher mit dem Streptococcus, der aus einer eitrigen Parametritis und Peritonitis stammte, typisches Erysipel erzeugen konnte, wenn er ihn in die Lymphspalten der Haut brachte. Das gleiche Factum bestätigt SIPPEL[168]. LANZ[169] berichtet ebenfalls über einen derartigen Fall, welcher die verschiedensten Formen der lokalen Reaktion, progrediente Eiterung im Knochenmark, Erysipel und tiefen abgekapselten Abszess seitens ein und desselben Infektionserregers bei dem gleichen Individuum beweist je nach dem Sitze desselben in verschiedenen Körpergeweben. Manche Autoren nehmen direkt eine besondere Disposition gewisser Körpergewebe für eine bestimmte Entzündungsform an. So schließt SCHRANK[170] aus dem Umstande, dass er bei eitrigen Prozessen des Knochenmarks im anliegenden Perioste unter dem Einflusse der gleichen Infektionserreger stets nur seröse Entzündung fand, auf eine geringere Disposition des periostalen Gewebes zu eitriger Entzündung. Auch nach HERMAN[171], der diese Frage experimentell am Kaninchen studierte, sollen sich die verschiedenen Körperregionen sehr verschieden disponiert zu bestimmten Formen der Entzündung, z. B. der eitrigen, zeigen. So sei zu suppurativen Entzündungen am stärksten die vordere Augenkammer, am schwächsten die Peritonealhöhle der Kaninchen disponiert. Auch aus anderen Experimenten ersehen wir den Einfluss, den der anatomische Sitz der Infektion auf die Art der lokalen Veränderung hat. So erzeugen Diphtheriebazillen und Diphtheriegift bei Meerschweinchen subkutan eine seröse oder hämorrhagische Entzündung, auf der Schleimhaut der Vulva oder der Trachea dagegen die Bildung einer krupösen Entzündung mit Pseudomembranen (ROUX & YERSIN l. c.). Besonders zeigt sich diese verschiedene lokale Reaktionsfähigkeit der Gewebe, bei der feinste biologische Unterschiede in der physikalischen und chemischen Konstruktion offenbar eine große Rolle spielen, wenn wir die verschiedenen Tierspecies und den Menschen vergleichen. Der Mensch ist zu eitriger Entzündung am meisten disponiert, dann folgen Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen. So erzeugt der gleiche Milzbrandbacillus sehr häufig bei Mäusen lokal seröse Exsudation, bei Ratten dagegen Eiterung. POLIAKOFF[172] kommt auf Grund seiner Experimente dagegen zum Schlusse, dass der gleiche Infektionserreger eitrige Entzündung errege, wenn durch

längere Zeit stetig kleinste Mengen der entzündungserregenden Substanz auf das Gewebe wirken, dagegen nur geringe lokale Reaktion, wenn auch nur kurze Zeit größere Mengen einwirken. Doch scheinen mir diese Experimente, welche mit abgetötetem Bacterium coli und Staphylococcus aureus, die innerhalb Collodiumsäckchen Kaninchen in das Gewebe eingeführt wurden, angestellt sind, nicht so recht beweisend für die obige Annahme des Autors.

Was nun das Wesen und die Bedeutung des lokalen Entzündungsprozesses bei der Infektion angeht, so ist hier nicht der Ort, um diese Probleme vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus zu besprechen, vielmehr soll dies nur im Hinblick auf den Zusammenhang der Entzündung mit der allgemeinen Auffassung der Infektion erfolgen. In dieser Hinsicht betrachten von Leber (l. c.) an die meisten Autoren, an ihrer Spitze Metschnikoff (l. c.) den Entzündungsprozess als direkte Abwehrreaktion des Organismus gegenüber den eingedrungenen Infektionserregern. Nach ihnen findet in jedem entzündeten Gewebe ein Kampf zwischen den schädigenden Kräften der Mikroorganismen und den schützenden Kräften des Organismus statt. Im Mittelpunkte der gesamten Entzündung und dieses Kampfes steht nach Metschnikoff die von seiten der Mikroorganismen auf die Leukocyten ausgeübte positive Chemotaxis, indem die herbeigelockten und extravasierten Leukocyten als mächtigste Waffe des Organismus die Bakterien zu vernichten vermögen (Phagocytose cf. betr. Kapitel im dritten Band). Andere Autoren dagegen wie Buchner (l. c.), Römer (l. c.), Gärtner (l. c.), Bier[173], A. Wassermann[174] erkennen der serösen Extravasation im Hinblick auf die baktericiden Kräfte der Körperflüssigkeiten einen der zelligen an Bedeutung für die Abtötung der eingedrungenen Infektionserreger gleichen Einfluss zu (s. Bd. III). Der Frage, ob die Entzündung direkt Heilzweck gegenüber der Infektion hat, ist abgesehen von den zahlreichen Arbeiten Metschnikoffs und seiner Schüler[175] (Litt. s. Metschnikoff: L'Immunité dans les maladies infectieuses, Paris, Masson & Cie., 1901), die sich mit diesem Problem beschäftigten, auch von anderen Autoren experimentell näher getreten worden. So beobachtete Buchner[176] in Experimenten, dass eine entzündete Gewebszone befähigt ist, den Fortschritt einer um sich greifenden Infektion im Gewebe zu hemmen. Samuel[177] und Roger[178 179] zeigten, dass Durchschneidung des Sympathicus und darauf folgende Gefäßhyperämie und Extravasation am Kaninchenohre einen milderen Verlauf von Streptokokkeninfektion am Ohre erzeuge. Umgekehrt bringe die Durchtrennung des N. auricularis major am Kaninchenohre Verengerung der Gefäße, mangelnde Extravasation und daher heftigeren Verlauf des Impferysipels am Ohre hervor. Filehne & Cobbett[180] zeigten, dass an Kaninchenohren, die durch künstliche Erwärmung stark hyperämisch gemacht waren, ein Erysipel milder verlaufe. Alle diese letzteren Autoren sehen in der Hyperämie, also in der humoralen Extravasation ein Hauptkampfmittel des Organismus. Auch Cobbett & Melsome[181] kommen auf Grund ihrer Experimente zu dem Schlusse, dass die Entzündung bei Kaninchen ein Schutzmittel gegenüber schwächeren Mikroorganismen wie Erysipelstreptokokken und Pyocyaneus sei. Gegenüber vollvirulenten dagegen, für welche die Tiere eine sehr geringe angeborene Resistenz besitzen, wie Milzbrand, Diphtheriebazillen und vollvirulente Pneumokokken, konnten sie keinen Schutz seitens des entzündeten Gewebes in Bezug auf die Verbreitung der allgemeinen Infektion kon-

statieren. Es stimmt dies überein mit Beobachtungen, die schon früher LUBARSCH[182] gemacht hatte. Auch nach meiner Ansicht beweisen alle hier angeführten und ähnlichen Experimente (wie dies bereits KRUSE[183] und LUBARSCH (l. c.) aussprachen), in welchen mit Streptokokken an den durch die verschiedensten Momente in Hyperämie und Entzündung gesetzten Kaninchenohren experimentiert wurde, nichts für die vorliegende Frage. Denn abgesehen davon, dass Streptokokken überhaupt bei Kaninchen am Ohre durchaus nicht zuverlässig in allen Fällen Erysipel erregen, so ist selbst in den Fällen, in welchen ein Erysipel am Ohre auftritt, der Verlauf desselben nach Intensität und Schwere ein ungemein schwankender. Man kann infolgedessen nie mit Sicherheit behaupten, ob das Nichteintreten des Erysipels oder der gelindere Verlauf desselben eine Folge der gleichzeitig erzeugten oder kurz vorausgegangenen Entzündung war. Indessen trotz dieser nichtsbeweisenden Tierexperimente kann darüber kein Zweifel sein, dass die Entzündung oder, richtiger gesagt, die in ihrem Gefolge auftretende Konzentrierung von Leukocyten und Körperflüssigkeit an einer Stelle des Gewebes infolge der den Zellen und Säften innewohnenden baktericiden Kräfte (s. Bd. III) entwicklungshemmend und abtötend auf die im Entzündungsherde befindliche Mikroorganismen wirken und so die Infektion lokalisieren, am Weiterschreiten verhindern kann. Aber ebenso irrig wie dies gänzlich zu leugnen, wäre die Ansicht, in jeder entzündlichen lokalen Reaktion bei Infektionsprozessen eine teleologische Einrichtung zwecks Abwehr zu sehen. Es giebt vielmehr genügend Fälle, in denen die besonders starke lokale Reaktion nicht die Ursache des leichteren und lokal bleibenden Infektionsprozesses, sondern die Folge einer durch ganz andere Momente bereits vor Eintritt der Entzündung vorhandenen allgemeinen Resistenz oder Immunität des Organismus ist (s. Künstliche Immunität, Bd. III). So sehen wir bei Meerschweinchen, denen wir nur einen gewissen Grad von Immunität, nicht einen vollständigen Schutz gegen Diphtherie mittelst Antitoxin gegeben haben, nunmehr unter dem Einflusse des Diphtheriegiftes an der Injektionsstelle eine mächtige lokale Entzündung entstehen, die sich alsdann demarkiert und zur Nekrose der betreffenden Gewebspartie mit Ueberleben des Tieres führt, während ein normales Meerschweinchen bei der gleichen Dose Diphtheriegift im Gegenteil fast keine lokale Reaktion am Orte der Injektion zeigt, sondern rasch unter den allgemeinen Wirkungen des Giftes zu Grunde geht. So sehen wir beim Menschen in der Rekonvaleszenz nach Typhus, wenn in seinem Blute die spezifisch baktericiden Stoffe gegen Typhusbazillen kreisen (s. Bd. III) unter dem Einfluss der Typhusbazillen lokal bisweilen eitrige Prozesse entstehen, sogen. posttyphöse Eiterungen. In diesen Fällen ist dann die lokale Reaktion nicht die Ursache, dass der Diphtherie- und der Typhusprozess lokalisiert bleiben, sondern dafür sind die Ursache die im Blute kreisenden spezifischen Antitoxine und baktericiden Substanzen, also der eingetretene allgemeine Immunitätsgrad: die stärkere lokale Affektion ist nur ein Ausdruck dieser allgemeinen Immunität. Es kann demnach, wie wir sehen, eine lokale Reaktion, also zumeist die Entzündung in ihren verschiedenen Graden, beim Menschen sowohl die Ursache für Lokalisierung und damit milderen Verlauf einer Infektion sein, als auch umgekehrt die Lokalisierung nur die Folge einer auf ganz anderen Ursachen beruhenden allgemeinen künstlichen oder angeborenen Re-

sistenz darstellen kann, oder drittens sie ist einfach der Ausdruck der schädlichen Wirkung der Mikroorganismen und ihrer Produkte auf das Gewebe. Allgemeingültig in teleologischer Beziehung lassen sich meiner Ansicht nach über das Wesen und die so ungemein vielfachen Arten und Uebergänge der lokalen infektiösen Gewebsreaktionen keine Gesetze aufstellen. Ebenso wenig können nach meiner Ansicht über diese Probleme einige unter besonderen Versuchsanordnungen ausgeführte Tierexperimente allgemein bindende Aufschlüsse bringen.

Außer den eben auseinandergesetzten lokalen Wirkungen treten im Verlaufe fast aller Infektionen auch **allgemeine Wirkungen** seitens der Infektionserreger hervor. Diese allgemeinen Wirkungen werden zum Teil durch die Verbreitung der Infektionserreger im Gesamtorganismus, zum Teil durch die Resorption ihrer Gifte und deren Aufnahme in den Kreislauf hervorgerufen. Inwieweit diese beiden Faktoren sowie mechanische Momente in Betracht kommen, ist bereits oben bei der Besprechung der Verbreitung der Infektionserreger im Organismus auseinandergesetzt worden. Es sei hier indessen nochmals daran erinnert, dass nach unseren heutigen Kenntnissen jede Infektion von einer Vergiftung begleitet ist und dass gerade die Gifte bei der Auslösung der allgemeinen Symptome der Infektion in allererster Reihe stehen.

In die Frage, wie diese Bakteriengifte ihre allgemeinen Wirkungen im infizierten Organismus hervorbringen, worin also der Mechanismus ihrer Einwirkung auf die einzelnen Organe und Organsysteme beruht, sind wir noch ebenso wenig völlig eingedrungen wie in die chemische Natur dieser Stoffe (s. Kap. Bakteriengifte). Wir besitzen kein chemisches Reagens auf Toxine und sind daher zu ihrem Nachweise im menschlichen oder tierischen Organismus einzig und allein auf den Tierversuch angewiesen. Aber auch dieser muss bei der Deutung der erhaltenen Resultate auf das Vorsichtigste verwertet werden. Abgesehen davon, dass bei derartigen Versuchen, bei denen die Organextrakte, das Serum, der Urin und andere Se- und Exkrete von Infektionskranken oder an Infektion verstorbenen Menschen und Tieren zwecks Toxizitätsprüfung Tieren injiziert werden, peinlichst steriles Arbeiten erforderlich ist, um irreführende Sekundärinfektionen bei den Experimentaltieren zu vermeiden, dass ferner das Fehlen dieser Fehlerquelle ausdrücklich bei jedem derartigen Experimente kulturell festgestellt werden muss, haften auch im übrigen derartigen Versuchen noch leicht andere Fehlerquellen an. So ist die Menge der Körperflüssigkeit oder des Organextraktes, welche den Versuchtieren zwecks Toxizitätsprüfung injiziert wird, genau im Verhältnis zur Größe des Tieres zu bemessen. Es ist ohne weiteres klar, dass in Experimenten, in welchen z. B. 5 g schweren Mäusen 3 ccm menschlichen Serums oder 2 k schweren Kaninchen 20—30 ccm menschlichen Urins injiziert werden, allein schon infolge der plötzlichen ungemeinen Ueberlastung des Blutdruckes sowie durch die normalen im Serum und Urin gelösten organischen und anorganischen Bestandteilen bei den Versuchstieren die schwersten, auch zum Tode führenden Symptome hervorgerufen werden können, ohne dass dabei besondere Toxine im Spiele sind. Es geht also nicht an, wenn bei derartigen Versuchen die Tiere sterben, einfach daraus den Schluss zu ziehen, dass in dem betreffenden Falle, von dem das Untersuchungsmaterial stammte, der Organismus mit Toxinen überladen war

oder gar daraus Schlüsse über die Toxinproduktion für die betreffende Infektionskrankheit im allgemeinen zu machen. Besonders mit der Verwertung der toxischen Effekte des Urins von infektionskranken Menschen bei Tieren muss man in dieser Hinsicht äußerst vorsichtig sein. Sehr viele unserer Laboratoriumstiere z. B. Kaninchen und Mäuse, sind für die im Urin stets befindlichen Salze, vornehmlich die Kalisalze, sehr empfindlich. Diese sind nun natürlich in einem von fiebernden Kranken stammenden saturierten Harn in bedeutend höherer Konzentration als im normal verdünnten Urin enthalten, so dass im ersteren Falle bereits gleiche Volumina Urin weit bedeutendere Vergiftungssymptome, welche aber mit Bakterientoxinen nichts zu thun haben, hervorrufen. Auch das Glycerin, das vielfach zum Extrahieren der Organe zwecks Toxinnachweises benutzt wird, ist selbst in minimalen Quantitäten für Mäuse hochgiftig, so dass auch hierauf Rücksicht zu nehmen ist. Alle Versuche aber, bei denen wir lesen, dass schon eine »kurze Zeit nach der Infektion« die Tiere schwere Symptome von Vergiftung, Krämpfe u. s. w. zeigten, können wir beruhigt als mit solchen Fehlerquellen behaftet betrachten. Denn auch die akutest wirkenden, uns bis jetzt bekannten Bakterientoxine, die beim Menschen vorkommen, wirken erst nach einer viele Stunden lang währenden Inkubation. Ferner sind die Krankheitssymptome, unter welchen die Tiere sterben, genau zu beachten. Dieselben müssen für das betreffende Bakterientoxin, soweit wir seine spezifischen Eigenschaften kennen, spezifisch sein. Um beispielsweise die Anwesenheit von Diphtherie- oder Tetanustoxin im Menschen mit Sicherheit behaupten zu können, müssen die betreffenden vom Menschen stammenden Körperflüssigkeiten oder Extrakte die für das Gift empfänglichen Tiere an typischer Diphtherie- oder Tetanusvergiftung erkranken machen.

Dass thatsächlich bei Infektionskrankheiten Bakterientoxine im kranken Organismus kreisen, ist durch vielfache einwandsfreie Versuche festgestellt worden. BRIEGER[184] war der erste, dem es gelang, aus dem amputierten Arme eines tetanuskranken Menschen ein bei Tieren wieder typischen Tetanus hervorrufendes Gift zu gewinnen. NISSEN[185] zeigte sodann, dass bei schwerem Tetanus das spezifische Tetanusgift im Blute des Kranken zirkuliert. Er entnahm einem Tetanuskranken 20 Minuten vor seinem Tode durch Venaesektion Blut. Das abgeschiedene sterile Serum erzielte in der Menge von 0,3 ccm bei Mäusen echten tödlichen Tetanus. Schon vorher hatte KITASATO[186] bei tetanuskranken Tieren das Tetanusgift im Organismus nachgewiesen und er berichtet in dieser Arbeit auch über einen Tetanusfall beim erwachsenen Menschen sowie über einen Fall von Tetanus neonatorum, in denen er das Tetanusgift im Organismus nachweisen konnte. Das gleiche gelang IMMERWAHR[187] und STERN[188].

Das Diphtheriegift mit seinen für Meerschweinchen typischen Eigenschaften (s. Kap. Diphteriegift) konnte in den Organen und im Blute von an künstlicher Diphterieinfektion gestorbenen Tieren und in dem von Menschen, die an Diphtherie verstorben waren, zuerst von A. WASSERMANN & B. PROSKAUER[189] nnd IMMERWAHR[190] sowie von BRIEGER & A. WASSERMANN[191] in einwandsfreier Weise nachgewiesen werden. Diesen ersten hier aufgeführten Befunden von Tetanus- und Diphtheriegift in dem Organismus kranker und gestorbener Menschen folgte seitdem eine große Anzahl von Fällen anderer Autoren, in denen ebenfalls dieser Nachweis gelungen war. Stets aber muss es sich dabei

um sehr schwere toxisch verlaufende Fälle handeln, in denen eine Ueberschwemmung des Organismus mit dem Gifte erfolgt ist. Kleinere Mengen Toxins in leichten oder mittelschweren Fällen entziehen sich dem sicheren Nachweise durch das Tierexperiment.

Weit schwieriger als der Nachweis des spezifischen Diphtherie- oder Tetanusgiftes gestaltet sich derjenige von spezifischen Toxinen im Organismus bei anderen Infektionen, so bei Pneumonie, Cholera, Typhus, septischen Affektionen u. s. w. Erstlich treten bei diesen Infektionen auch in den schwersten Fällen lösliche Toxine nicht in derartigen Mengen im Blute wie bei Diphtherie und Tetanus auf, und zweitens tötet das Typhus-, Cholera- und Pneumokokkengift u. s. w. (s. Bakteriengifte) die Tiere nicht unter so spezifischen Krankheitsymptomen oder mit so spezifischen Organveränderungen wie das Tetanus- resp. das Diphtheriegift. Diese Gifte insgesamt töten Meerschweinchen und Mäuse unter den Erscheinungen der Hypothermie und des Kollapses, wie wir uns durch Versuche mit den betreffenden aus Reinkulturen dargestellten Toxinen überzeugen können, und ohne dass wir dann für ihre Wirkung charakteristische Organveränderungen finden. Sie haben also in der Wirkung auf das Tier nichts Charakteristisches. Eine Menge anderer toxischer Substanzen, alle Fäulnisgifte, Produkte des intermediären Stoffwechsels, Fermente u. s. w. machen das gleiche, so dass wir also selbst beim Gewinnen einer derart toxischen Substanz aus dem Organismus oder der Leiche bei Pneumonie, Typhus, Cholera, Sepsis immer noch vor der Schwierigkeit stehen, ob wir es hier wirklich mit einem Produkte des spezifischen Infektionserregers zu thun haben. Die Entscheidung könnte mangels jedes spezifischen Reagens nur dadurch gebracht werden, dass es gelingt, mit einem solchen z. B. bei Typhuskranken erhaltenen toxischen Produkte Tiere spezifisch gegen den Typhusbacillus zu immunisieren und in seinem Serum alsdann die für Typhus spezifischen Substanzen, bakterieide Körper und Agglutinine zu erhalten (s. Kap. Spezifizität, Agglutinine und baktericides Serum). Indessen ist die Menge der gewonnenen giftigen Substanz in solchen Fällen fast stets viel zu gering, um einen derartigen Entscheidungsversuch zu machen. Dass indessen auch bei diesen Infektionskrankheiten in den schwereren Fällen Toxine mit allen Charakteristiken der Bakterientoxine, leichter Zerstörbarkeit, Inkubation bei der Wirkung auf Tiere, Verhalten gegen chemische Fällungsmittel, im Organismus bisweilen nachzuweisen sind, zeigen die Beobachtungen von NISSEN[192] sowie die von STERN[193], welche bei Fällen von Sepsis toxische Wirkung des Blutes nachwiesen, ferner diejenigen von BRIEGER & A. WASSERMANN (l. c.), welche in zwei Fällen von Typhusleichen Toxin im Blut und den Organen nachweisen konnten. Dass bei der Cholera ein in den Säften lösliches spezifisches Gift im Vordergrunde der Symptome steht, zeigten experimentell an Meerschweinchen METSCHNIKOFF, ROUX & TAURELLI SALIMBENI[194]. Auch über den Befund von Toxinen bei Pneumonie im Blute liegen Beobachtungen von einzelnen Autoren vor, indessen scheinen mir dieselben nicht sehr einwandsfrei.

Grosser Wert wird von BOUCHARD[195 196] und seinen Schülern darauf gelegt, dass im Verlaufe von Infektionen eine besondere Toxizität des Urins auftreten soll. BOUCHARD drückt die Toxizität des Urins von infektionskranken Menschen für Mäuse und Kaninchen zahlenmäßig aus und kommt im Vergleich zur Wirkung normalen Urins zu einem bestimmten »urotoxischen Koëffizienten«. Die Versuche wurden

bald derart angestellt, dass man nach den BRIEGERschen Methoden alkaloïdähnliche Substanzen aus dem Urin Infektionskranker zu gewinnen suchte (BOUCHARD bei Typhus[197], LEPINE & GUERIN bei Typhus und Pneumonie, ALBU & GRIFFITHS), bald derart, dass einfach die Toxizität des Urins an Tieren geprüft wurde, ohne dass man sich weiter darum kümmerte, durch welche Art von Substanz die giftige Wirkung hervorgerufen wird. Man begnügte sich einfach damit zu konstatieren, dass der Urin in dem einen Falle giftiger war als in dem anderen, oder dass bei dem gleichen Individuum in den verschiedenen Stadien der Krankheit die Gesamttoxizität des Harnes schwankt, so dass die genannten Autoren von urotoxischen Krisen sprechen (BOUCHARD bei Cholera[198], ROGER & GAUME[199] bei Pneumonie, MAZAUD bei Scarlatina[200], NANNOTTI & BACIOCCHI bei septischen Prozessen[201], FISICHELLA bei Lepra[202]). Um welche toxischen Substanzen es sich dabei im Urin handelt, ist schwer zu sagen, da nicht näher darauf untersucht wurde, sicher aber nicht um diejenigen der spezifischen Bakterien, denn das sind keine Alkaloïde. Auch sind die erhaltenen Resultate zu unregelmäßig, indem andere Autoren bei den gleichen Affektionen keine erhöhte Toxizität des Urins finden konnten. Es bedürfen also alle diese Befunde über urotioxische Wirkungen noch sehr der weiteren Vertiefung, ehe wir sie in ihrer Bedeutung für das Wesen der Infektion würdigen können.

Dass indessen die echten spezifischen Bakterientoxine im Urin von Kranken bei sehr schweren Fällen unter Umständen auftreten können, ist durch mehrere einwandsfreie Beobachtungen sicher gestellt.

So konnten ROUX & YERSIN (l. c.) das Diphtheriegift im Urin von Diphtheriekranken und BRUSCHETTINI[203] das Tetanusgift im Urin von Tetanuskranken, BRIEGER & WASSERMANN (Charité-Annalen l. c.) im Urin bei schwerem Erysipel mit hämorrhagischer Nephritis einen typisch wie ein Bakterientoxin sich verhaltenden toxischen Körper gewinnen. Wir sehen also, dass genügende sichere experimentelle Belege dafür vorhanden sind, dass die Toxine, welche wir in Reinkulturen der Bakterien nachweisen können, auch thatsächlich im lebenden Organismus im Verlaufe der Infektion sich bilden und dort vorfinden.

Was nun die Wirkungsweise der Bakteriengifte im lebenden Organismus angeht, so war anfangs v. BEHRING (Bekämpfung der Infektionskrankheiten l. c.) der Ansicht, dass unter dem Einflusse der im Blute befindlichen Bakterientoxine die Körperorgane mit einer abnormen Lebensthätigkeit reagieren. v. BEHRING stellte also die infolge der Anwesenheit der Toxine im Blute bewirkten Blutveränderungen, infolge deren das Blut zur normalen Ernährung aller oder der Organe, welche zuerst geschädigt werden, ungeeignet wird, in den Vordergrund.

Das weitere Eindringen in diese Probleme lehrte uns indessen, dass die einfache Anwesenheit der Toxine im Blute nicht zur Ausübung ihrer Wirkung genügt. So kreist, wie schon oben erwähnt, bei Tauben, wenn wir sie mit Tetanussporen infizieren, das Tetanusgift in großen Mengen im Blute, ohne dass sie erkranken. Umgekehrt wissen wir durch die Untersuchungen von A. KNORR[204] sowie durch die von METSCHNIKOFF[205], DÖNITZ[206], dass bei den sehr empfänglichen Tieren das in das Blut injizierte Toxin sehr rasch aus dem Blute verschwindet, und zwar wird es an die für das Gift spezifisch empfänglichen Organzellen gebunden. Experimentelle Beweise haben wir dafür

beim Tetanus, indem das normale Zentralnervensystem tetanusempfänglicher Tiere Tetanusgift auch im Reagenzglase an sich zu binden vermag (A. WASSERMANN & TAKAKI[207]). Demnach beruht die Wirkungsweise der Bakterientoxine darauf, dass sie mittelst einer spezifischen Bindungsgruppe (haptophore Gruppe EHRLICHS s. Kap. Bakteriengifte) aus dem Blute heraus an die giftempfänglichen lebenden Organzellen (Receptor EHRLICHS) gezogen und gebunden werden und dort nun ihre Wirkung ausüben. Daher ist es auch verständlich, dass wir nur in ganz besonders schweren toxischen Fällen das betreffende Toxin im Blute und in den Organen frei befindlich antreffen und so nachweisen können, nämlich dann, wenn infolge der Schwere des Falles so viel Toxin im Körper befindlich ist, dass es überhaupt nicht vollständig an die empfänglichen Zellen gebunden werden kann, vielmehr nun der Ueberschuss frei im Blute kreist. Unter diesen Umständen kann dann auch ein Bruchteil durch die Nieren mit dem Urin ausgeschieden werden. Es ist also zum Eintritt der Giftwirkung auf ein Organ stets die Bindung des Toxins an dieses Organ erforderlich.

Wenden wir uns nunmehr zur Betrachtung der im Verlaufe der Infektion auftretenden allgemeinen Wirkungen der Mikroorganismen, so ist es nach dem bisher Gesagten bereits leicht verständlich, dass es unmöglich ist, sie alle aufzuzählen oder näher zu beschreiben. Da es keinen Zellenkomplex, kein Organ im Organismus giebt, in das nicht Mikroorganismen oder deren Gifte gelangen können, so entsteht hieraus eine derartige Vielseitigkeit und Kombinationsfähigkeit in den Wirkungen der Infektionserreger bei den einzelnen Fällen, dass jeder Infektionsfall in dieser Hinsicht einen Gegenstand des Studiums für sich bildet. Insbesondere sollen die Fernwirkungen, durch welche seitens der einzelnen Infektionserreger bestimmte Organe getroffen werden, z. B. die Nieren bei der Cholerainfektion, die peripheren Nerven bei der Diphtherieinfektion in Band II bei der speziellen Betrachtung der einzelnen Infektionserreger genauer besprochen werden. Hier soll nur über das Wesen der den meisten Infektionen gemeinsamen allgemeinen Wirkungen der Infektionserreger das Nähere gebracht werden.*)

Wir beginnen in dieser Hinsicht mit der Besprechung **des Fiebers.**

Das Fieber ist eines der häufigsten Begleitsymptome von Infektionen. Alle Infektionserreger können Fieber hervorrufen, müssen es aber nicht in jedem Falle. So verläuft die Tuberkulose in sehr vielen Fällen lange Zeit oder sogar immer fieberlos, um dann in anderen Fällen oder unter gewissen Umständen bei demselben Individuum mit Fieber einherzugehen. Andererseits ist die Ausdehnung des infektiösen Prozesses von großer Wichtigkeit dafür, ob Fieber entsteht oder nicht. Eine kleine, lokalisierte Staphylokokkeninfektion z. B. verläuft fieberlos, eine solche von größerer Ausdehnung erzeugt Fieber.

Ueber die Ursache und die Bedeutung des Fiebers im Laufe der Infektionen ist seit JOHANNES MÜLLER, WUNDERLICH und HENLE eine große Litteratur entstanden. Entscheidenden und für Jahre beherrschenden Einfluss hatten in der Lehre des Fiebers in neuerer Zeit LIEBERMEISTER'S Anschauungen[208 209 210], die er in seinem grundle-

*) Vom mehr klinischen Standpunkte aus finden die im Verlaufe der Infektion auftretenden allgemeinen Reaktionen im Kapitel »Infektion und allgemeine Reaktion« durch F. BLUMENTHAL ihre Besprechung.

genden Werke niedergelegt hat und dessen Studium noch heute für jeden, der sich eingehend mit der Fieberlehre beschäftigen will, unentbehrlich ist. Liebermeister stellte als Kardinalsymptom des Fiebers die erhöhte Temperatur in den Vordergrund und sprach dieser und somit auch dem Fieber ausschließlich deletäre Einflüsse auf den Organismus zu. Indessen erhoben sich sehr bald seitens mancher Kliniker und Aerzte Zweifel an der ausschließlichen und schädlichen Bedeutung der Hyperthermie im Fieber (Naunyn[211], Curschmann[212], Unverricht[213], Kreihl[214]). Wir werden auf diese Frage weiter unten zu sprechen kommen.

Uns interessieren an dieser Stelle weniger die wissenschaftlichen Fragen nach dem Stoffwechsel und der Wärmeökonomie beim fieberhaften Prozess, über welche Punkte abgesehen von älteren Beobachtern sehr eingehende Untersuchungen von Rubner[215] [216] sowie mittels des Rubner'schen Kalorimeters von Nebelthau[217] sowie Krehl & Matthes[218] vorliegen. Eine erschöpfende Zuammenstellung aller in Frage kommenden Punkte und Arbeiten giebt Löwit[29] in seiner Monographie. Vielmehr stehen für uns hier die Fragen nach der Aetiologie, dem Wesen und der Bedeutung des fieberhaften Prozesses bei Infektionskrankheiten in vorderster Linie, Punkte, die wir an der Hand der bisherigen experimentellen Ergebnisse und nach meinen eigenen langjährigen Beobachtungen im Tierexperimente und an infektionskranken Menschen der Krankenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten hier besprechen wollen.

Dass das Fieber bei Infektionskrankheiten in unmittelbarstem ursächlichem Zusammenhange mit der Anwesenheit der Infektionsstoffe im Organismus steht, ist eine an Tier und Mensch experimentell leicht und oft nachgewiesene Sache. Wenn wir einem Menschen eine kleine Menge abgetöteter Bakterien, wie dies vielfach zu Schutzimpfungszwecken geschieht, subkutan einverleiben, so erfolgt hierauf prompt eine mehr oder weniger heftige fieberhafte Reaktion (Römer[220], Buchner[221], Friedrich[222], Kolle[223], Coley[224] u. a. m.). Durch diese mit abgetöteten Bakterien oftmals und mit stets gleichem Resultate wiederholten Versuche ist zugleich auch die von Charrin & Ruffer[225] in Fluss gebrachte Frage für den Menschen entschieden, ob die lebenden Bakterien oder deren chemische Produkte fiebererregend sind. Die genannten Autoren hatten zuerst an Tieren, Kaninchen, gezeigt, dass die Bakterienprodukte, in ihrem Fall das Pyocyaneustoxin, Fieber erzeugen können. Seither haben sich dann fast alle Autoren auf Grund ihrer Experimente und Erfahrungen dahin entschieden, dass die Anwesenheit resp. die Resorption der Mikroorganismengifte Ursache des infektiösen Fiebers sei. Ughetti[226] steht demgegenüber allerdings auf dem Standpunkte, dass »die im Fieber beobachtete Temperatursteigerung durch die Anwesenheit fremder korpuskulärer Elemente im Blute bewirkt werde, nicht aber durch lösliche Produkte von chemischer Wirkung«.

Darüber also, dass die unmittelbare Aetiologie des Fiebers in dem im Organismus befindlichen Infektionsstoff zu sehen ist, kann ein Zweifel nicht bestehen. Was indessen den Mechanismus dieser pyretogenen Wirkung der Infektionserreger angeht, so ist hierüber noch nicht in gleichem Maße Klarheit gewonnen. In dieser Beziehung drängen sich vor allem zwei Fragen der Beantwortung auf: Sind die Leiber resp. die Gifte der Mikroorganismen selbst das fiebererzeugende Agens oder bilden diese aktiven Substanzen nach Art der Enzyme erst aus ihrem Nähr-

boden, den Körpergeweben, das eigentliche Fiebergift? In dieser Hinsicht sind die Arbeiten von ROGER[227] und JOSUÉ zu nennen, welche versuchten, im Blute von Kaninchen, bei welchen durch intravenöse Injektion abgetöteter Choleravibrionen Fieber erzeugt worden war, Fieber erregende Stoffe nachzuweisen. Die genannten Autoren erhielten indessen ebenso wie alle anderen, welche versuchten im Blute Fiebernder ein Pyrotoxin nachzuweisen, durchaus widerprechende Resultate. Auch die Angabe von ROGER, dass die Lunge thermogene Stoffe an das venöse Blut abgebe, scheint mir durch die Tierversuche als für den Menschen geltend durchaus nicht bewiesen, da ich KREHL[228] vollständig darin beipflichten muss, dass es kaum ein Gebiet giebt, auf welchem es weniger angebracht ist, von Tierversuchen direkte Rückschlüsse auf den Menschen zu machen, als die nach Einführung von gewissen Stoffen auftretenden Störungen der Wärmeregulation. Wie KREHL (l. c.) in dieser Arbeit zeigte, und aus der dort enthaltenen vollständigen Zusammenstellung der einschlägigen Versuchsresultate anderer Autoren zu ersehen ist, wirkt ein und dieselbe Bakterienart und ein und derselbe Stoff bei verschiedenen Tieren sehr verschieden. Nach meinen eigenen Erfahrungen verhalten sich insbesondere die kleineren Versuchstiere, Kaninchen und Meerschweinchen, gegenüber allen feineren Reaktionen in der Körpertemperatur sehr inkonstant. Weit besser ist dies bereits bei größeren Tieren, vornehmlich Pferden, welche ein bedeutend sichereres und zuverlässigeres Reagens auf thermogene Agentien zu Versuchszwecken darstellen. Nach alledem dürfen wir also den Arbeiten, bei welchen sich nach Injektion von Blut fiebernder Menschen bei Kaninchen, Hunden oder Meerschweinchen eine geringe Temperaturerhöhung zeigte, einen beweisenden positiven Wert für die Existenz eines in dem injizierten Blute vorhandenen besonderen aus dem Gewebe abgespaltenen Fiebergiftes nicht beimessen, obgleich ich die Existenz eines solchen für möglich halte.

Im übrigen ist auch, wie KREHL (l. c.) sich ausspricht, diese Frage eine vorläufig mehr akademische als praktisch durchführbare, da bei allen Infektionskrankheiten fortdauernd große Mengen Mikroorganismen zu Grunde gehen und aufgelöst werden, so dass ihre Leibessubstanzen und Gifte resorbiert werden und in den Kreislauf gelangen. Ein Auseinanderhalten dieser Bakterienstoffe aber und etwaiger durch sie erst aus dem Körpergewebe abgespaltener besonderer pyrogener Substanzen ist bei dem Mangel jeglicher exakter chemischer Reagentien auf diesem Gebiete gegenwärtig ganz unmöglich.

Weit wichtiger sind vorläufig die Fragen: Giebt es in den Mikroorganismen eine besondere pyrogene Substanz, wird das Fieber durch einen allen Mikroorganismen gemeinschaftlichen Fieber erzeugenden Stoff hervorgebracht, welche chemische Natur besitzt das thermogene Gift in den Bakterien?

In dieser Beziehung lehren uns die Experimente von ROGER mit Bacterium coli-Toxin, von SANARELLI mit Typhustoxin, von METSCHNIKOFF mit abgetöteten Hog.-Cholerabazillen (zit. nach ROGER l. c.) und die anderer Forscher (cf. KREHL l. c.), dass kleine Dosen Bakteriengifte bei Tieren, besonders Meerschweinchen, Temperaturerhöhung, große dagegen Temperaturerniedrigung, Kollaps, erzeugen. Man kann diese Thatsache für alle Mikroorganismen verallgemeinern. Wir werden auf ihre Deutung weiter unten zu sprechen kommen.

Was die chemische Natur der fiebererzeugenden Substanz

angeht, so hatte bereits BUCHNER[229] die pyrogene Wirkung seiner Proteïne (s. o. bei Entzündung und im Kap. Bakteriengifte) an Tier und Mensch beobachtet. CENTANNI[230] hatte weiterhin aus den flüssigen Kulturen aller möglichen pathogenen und saprophytischen Bakterien eine pyrogene, in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche Substanz gewonnen. Er nannte dieselbe Pyrotoxin. Das Pyrotoxin ist weder ein Ptomaïn, noch giebt es wie die Proteïne Eiweißreaktion; sowohl die chemischen wie die biologischen Eigenschaften des Pyrotoxins sind stets gleich, aus welchen Bakterienarten es auch immer gewonnen wurde.

MATTHES[231] spricht auf Grund seiner Experimente besonders den Albumosen eine ätiologische Rolle bei der Entstehung des Fiebers zu. Auch KREHL (l. c.) hat aus den Leibern von Bacterium coli eine Albumose gewonnen, welche bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen die Temperatur zu steigern vermag. Doch zweifelte KREHL selbst, ob er damit die eigentliche fiebererregende Substanz in Händen hatte.

VOGES[232] gewann durch Fällen mit Ammoniumsulfat oder Alkohol aus Kulturen von Prodigiosus und Bac. subtilis, welche auf dem eiweißfreien USCHINSKY'schen flüssigen Nährboden gewachsen waren, eine Substanz, welche keine Biuretreaktion gab und in kleinen Dosen bei Meerschweinchen die Temperatur erhöhte, in größeren herabsetzte.

Wir können indessen auf alle diese Untersuchungen und Experimente für die Bedeutung des Fiebers beim Menschen kein allzu großes Gewicht legen. Wissen wir doch, dass alle eiweißartigen Substanzen, die aus dem Protoplasma irgend welcher lebenden Zellen stammen (KREHL l. c.), bei der Injektion Temperaturerhöhung verursachen, so dass wir keine Berechtigung haben, die soeben angeführten, aus Bakterienkulturen gewonnenen Stoffe als irgend wie spezifische, mit dem Fieberprozesse in Verbindung stehende Gifte zu betrachten, und die Frage nach einem bestimmten Fiebergifte in Mikroorganismen und dessen chemischer Struktur vorläufig noch als ganz offene bezeichnen müssen.

Wenden wir uns zur Besprechung des Wesens und der teleologischen Bedeutung des Fiebers bei infektiösen Prozessen, so wird dasselbe allgemein als eine Reaktion des Organismus auf die Anwesenheit gewisser körperfremder Bestandteile angesehen. Ueber den Zweck dieser Reaktion des Organismus herrschte seit Jahrtausenden die Ansicht, dass sie ein Heilbestreben gegenüber der fiebererzeugenden Noxe sei. Erst durch v. LIEBERMEISTER (l. c.) wurde diese bis dahin fast allgemein giltige Anschauung von der wohlthätigen Wirkung des Fiebers bekämpft, indem dieser Forscher die schädlichen Effekte der Hyperthermie in den Vordergrund stellt. Wir haben auch bereits oben erwähnt, dass sich gegenwärtig wieder eine Reaktion gegen die ausschließliche Geltung der LIEBERMEISTER'schen Lehre geltend macht. Wir sehen also in der Lehre von der teleologischen Bedeutung des Fiebers die gleiche Frage wieder auftreten, die uns bereits bei unseren Betrachtungen nach der Bedeutung der Entzündung bei Infektionen beschäftigt hat. In der That stehen beide Prozesse in der Auffassung mancher Forscher, wie seit Jahrhunderten, so auch heute noch so nahe bei einander, dass METSCHNIKOFF (l. c.) das Fieber bei Febris recurrens, bei welchem das fiebererzeugende Agens, die Recurrensspirillen, stets im Blute sind, direkt als Hämitis bezeichnet und UGHETTI[233] für alle Infektionen behauptet, dass die Vorgänge im Blute beim Fieber den bei der lokalen Entzündung im Gewebe sich abspielenden entsprechen. Ebenso wie man nun über

die Bedeutung und den Zweck der Entzündung experimentell Aufschluss zu erlangen suchte (s. o.), so liegen seitens zahlreicher Forscher Experimente vor, welche sich mit der Frage beschäftigen, welchen Einfluss das Fieber auf den Ablauf experimentell erzeugter Infektionen beim Tiere ausübe. Allerdings berücksichtigen fast alle Autoren bei ihren Versuchen nur den Einfluss eines Symptomes des Fiebers, nämlich das der gesteigerten Temperatur.

In einer Reihe von Versuchen untersuchten die Autoren den Einfluss der höchsten Fiebertemperaturen 41—42° auf das Wachstum und die Virulenz der Mikroorganismen außerhalb des Körpers. Dass derartige Temperaturen auf die Entwicklung von gewissen Mikroorganismen schädigend einwirken, wissen wir bereits seit den Untersuchungen von Pasteur und Koch (l. c.) Einen schädigenden Einfluß dieser Temperaturen auf das Wachstum außerhalb des lebenden Organismus für Pneumokokken zeigten Pipping[234], G. und F. Klemperer[235], für Erysipelstreptokokken de Simone[236], für Gonokokken Schäffer & Steinschneider[237]. Für Typhusbazillen konnte Müller[238] einen praktisch in das Gewicht fallenden schädigenden Einfluss der Temperaturen von 40—42° nicht feststellen.

Wir möchten indessen ganz im Einklang mit Unverricht & Krehl (l. c.) auf die Verwertung dieser Versuchsresultate für die innerhalb des infizierten Organismus beim Fieber sich abspielenden Vorgänge keinerlei Wert legen. Bei derartigen Versuchen wirkt eine austrocknende erwärmte Luft tagelang konstant auf Parasiten, die sich nicht unter ihren normalen, also optimalen Ernährungsbedingungen befinden und welche daher unter diesen unnatürlichen Umständen durch eine erhöhte Temperatur weit mehr beeinträchtigt werden als unter den ihrem Fortkommen günstigen Umständen des lebenden Organismus. In der That sehen wir denn auch parasitäre Mikroorganismen, die außerhalb des Organismus durch eine Temperatur von 40° bereits sehr in ihrer Entwicklung gehemmt werden, wie die Tuberkelbazillen (Koch[239]), sich bei dieser gleichen Temperatur im Organismus sehr üppig vermehren.

In einer anderen Reihe von Experimenten suchten die Autoren die Frage nach dem Einflusse der Temperatur auf die Entwicklung der Infektionserreger innerhalb des lebenden Organismus durch künstliche Uebererwärmung oder umgekehrt durch Abkühlung der Versuchstiere zu lösen.

So sah Walther[240], dass Kaninchen, welche im Brutschrank bei Temperaturen zwischen 41 und 42° gehalten wurden, später an Pneumokokkeninfektion starben als die Kontrolltiere. Rovighi[241] konstatierte dasselbe für Kaninchen bei der Infektion mit Sputumseptikämie, Milzbrand und Kaninchenseptikämie. Filehne[242] will einen günstigen Einfluss der im Thermostaten erreichten künstlichen Erwärmung bei Kaninchen, welche mit Streptokokken am Ohre infiziert wurden, auf das Impferysipel beobachtet haben. Löwy & Richter[243] erzielten die Hyperthermie bei ihren Versuchstieren mittels des Sachs-Aronsonschen Hirnstiches. Sie beobachteten, dass bei Kaninchen, welche nach diesem Eingriffe eine tagelang anhaltende Temperatursteigerung bis 42° boten, Infektion von Diphtheriebazillen, Hühnercholera, Schweinerotlauf und Pneumokokken besser vertragen wurde als von den Kontrolltieren.

Indessen möchten wir auch diesen Versuchen nicht allzuviel Beweiskraft für die entwicklungshemmende Kraft der Fiebertemperatur beim

Menschen beimessen und zwar aus den verschiedensten Gründen. Erstlich gelten für einen Teil derselben die gleichen Einwürfe, die wir bereits bei der Besprechung der Entzündung gegen die dort angeführten Impfexperimente mit Streptokokken am Kaninchenohre erhoben haben. Weiterhin ist der gegenseitige zeitliche Verlauf in der Entwicklung der Infektion und der erhöhten Temperatur beim Menschen im Fieber ein ganz anderer als in diesen Experimenten. Beim Menschen beobachten wir die erhöhte Körpertemperatur bei den spontanen Infektionen erst dann, wenn das Inkubationsstadium vorüber ist, alle dem Organismus von Natur aus zwecks Abwehr der Infektion zur Verfügung stehenden Waffen erschöpft sind, wenn also die Infektion bereits im vollen Gange ist und krankhafte Störungen verursachte. In allen diesen Experimenten aber setzt die künstliche Temperaturerhöhung entweder unmittelbar oder kurze Zeit nach stattgehabter Infektion, also im Stadium der Inkubation, ein, woselbst noch keinerlei Wirkung seitens der Infektionserreger auf den Organismus zu bemerken ist. In der That sehen wir aus den Experimenten von Walther (l. c.), dass die Tiere in den Fällen, in welchen sie erst 14 Stunden nach der Infektion künstlich überhitzt wurden, ebenso rasch wie die nicht erhitzten Kontrolltiere starben. Walther erklärt dies selbst dahin, »dass die Mikroorganismen in der Zeit bis zur Einbringung der Tiere in den Thermostaten Zeit genug hatten, um in dem Tierkörper so weit festen Fuß zu fassen, dass ihnen nunmehr eine künstliche Erwärmung in der Fortsetzung ihres Zerstörungswerkes nicht mehr Einhalt zu gebieten vermochte.« So aber liegen bei der natürlichen Infektion die Dinge.

Es erklären sich vielmehr alle die günstigen Folgen in den obigen Tierexperimenten, die scheinbar durch die Erwärmung hervorgerufen wurden, meiner Meinung nach durch die Erscheinung der »künstlichen Resistenz« (s. Bd. III), welche wir bei von Haus aus gegen die betreffende Infektion einen gewissen Resistenzgrad zeigenden Tieren als einen vorübergehenden Zustand durch allerlei mögliche äußere, die Körpertemperatur erhöhende Eingriffe, wie Injektion von fremdem normalem Serum, Urin, steriler Bouillon, Tuberkulin u. s. w., nach den Untersuchungen von Issaeff[244] hervorrufen können. Diese künstliche Resistenz hat aber, wie A. Wassermann[245] zeigte, ihre Ursache nicht in der auf den Eingriff folgenden Temperaturerhöhung, sondern in einer besonderen Aktivierung der dem Organismus innewohnenden natürlichen Abwehrwaffen. Denn man kann diese Resistenz sofort herabsetzen, so dass nun die Tiere trotz der erhöhten Körpertemperatur der Infektion erliegen, wenn wir diese natürlichen Schutzkräfte durch spezifische Gegenmittel im Organismus binden (cf. Bd. III).

Aus allen diesen Gründen gelingen diese obigen Experimente nur, so lange die Infektion noch nicht richtig im Organismus Fuß gefasst hat, nicht mehr aber in dem Stadium der Infektion, in welchem wir beim Menschen das Fieber auftreten sehen. Wir sehen demnach, dass wir keinerlei Anhaltspunkte dafür haben, dass die erhöhte Körpertemperatur als solche entwicklungshemmend oder gar abtötend auf Mikroorganismen im Körper wirkt. Die Experimente, welche im Anschluss an die alten Versuche Pasteurs[246] umgekehrt zeigten, dass durch Eintauchen in kaltes Wasser oder durch Einbringen in Eiskästen oder durch Abscheren oder durch Bestreichen mit Guajakol künstlich und gewaltsam abgekühlte Tiere der Infektion

immer rascher erliegen (Wagner[247], Filehne [l. c.], Cheinisse[248], Rovighi [l. c.] Löwy & Richter [l. c.]) beweisen nur, dass zwei auf ein Tier einwirkende Schädlichkeiten rascher und sicherer den Tod herbeiführen als eine.

Dass die künstliche Ueberhitzung des Organismus nicht die Einwirkung der baktericiden Substanzen auf Bakterien hindert, zeigte Kast[249]. Ueberblicken wir sonach das soeben Gesagte, so sehen wir, dass die Tierexperimente uns bisher sehr wenig Positives für die Erklärung und Auffassung des infektiösen fieberhaften Prozesses beim Menschen erbracht haben. Es dürfte dies für jeden, welcher die nach Infektion von verschiedenen Bakterienprodukten bei Tieren auftretenden Temperaturschwankungen und andererseits viele fiebernde infektionskranke Menschen beobachtet hat, nichts Ueberraschendes haben. Das Fieber des Menschen kann ebensowohl nach der ätiologischen wie nach anderen Richtungen hin nur durch Beobachtungen und Untersuchungen am Menschen selbst beurteilt werden. Zunächst ersehen wir im Tierexperimente überhaupt nie einen bestimmten Fiebertypus, einen zyklischen Gang der Temperatur, der bei vielen Infektionen des Menschen doch so ausgesprochen ist und so unmittelbar mit gewissen Infektionserregern zusammenhängt, dass wir allein aus dem Temperaturgange wichtigste Anhaltspunkte für das ätiologische Agens der Krankheit gewinnen können. Derart ist das Verhalten der Temperatur bei Recurrens, bei den verschiedenen Arten der Malaria, bei den Streptokokken, welch letztere ihre typische »Streptokokkenkurve« (Petruschky[250]) mit ihrem intermittierenden Typus im Gefolge haben. Dies allein beweist bereits, dass die Untersuchungen, welche ein allen Mikroorganismen gemeinschaftliches wesentlich gleiches Fiebergift, ein allgemeines Pyrotoxin für alle Bakterien annehmen, nicht das Thatsächliche treffen. Vielmehr sind die Substanzen in den Pneumokokken und die in den Streptokokken, welche das Fieber erzeugen, sicher ebenso verschieden und spezifisch für ihre Bakterienart, wie das Diphtherie- und Tetanusgift von einander verschieden sind.*)

Es ist überhaupt nach meinen Erfahrungen und Beobachtungen über das Fieber bei infektionskranken Menschen nicht angängig, einheitlich und allgemein das »Wesen des Fiebers« bei Infektionskrankheiten aufklären zu wollen. In dieser Hinsicht kann man ausschließlich nur immer von dem »Wesen des Fiebers« bei einer einzelnen Infektionskrankheit sprechen. Denn bei näherem Eindringen in diesen Gegenstand ersehen wir immer mehr, wie verschieden die Ursachen bei verschiedenen Infektionen des Menschen sind, aus denen Fieber und oft eine besondere Art des Fiebers entsteht. Dies sehen wir am deutlichsten beim Menschen in Fällen von Bakterienassoziation, wenn zu einer bereits bestehenden fieberhaften Infektion sich sekundär eine zweite hinzugesellt. Alsdann nimmt sehr häufig die bisherige Fieberkurve einen anderen Charakter an, indem nunmehr in derselben auch der der zweiten Mikroorganismenart eigentümliche Fiebertypus zum Ausdruck kommt. So wird die bei Influenzapneumonie remittierende Fieberkurve zu einer Continua, wenn sich zur bisherigen ausschließlichen Infektion mit Influenzabazillen eine sekundäre mit

---

* Damit sei die Möglichkeit nicht in Abrede gestellt, dass diese in den einzelnen Species verschiedenen Stoffe in letzter Linie im Organismus aus dem Protoplasma ein einheitliches Fieber erzeugendes Agens abspalten.

Fränkel-Weichselbaumschen Pneumokokken, also eine richtige krupöse Pneumonie, hinzugesellt (A. Wassermann[251]). Ebenso erhält die Fieberkurve des Tuberkulösen die Charakteristica der »Streptokokkenkurve«, wenn eine Sekundärinfektion durch Streptokokken erfolgt (cf. Kap. Mischinfektion). Die gleiche Verschiedenheit und Spezifizität der Substanzen, welche bei Infektionskranken Fieber erzeugen, ersehen wir weiterhin besonders bei näherer Betrachtung der Fiebertypen bei Malaria. Stets verursacht hier in den typischen Fällen der Parasit der Febris tropica nach der Akme erst eine Remission mit darauffolgendem neuem Anstieg; dann erst erfolgt der Abfall (Rob. Koch[252]). Nie sehen wir etwas derartiges bei den typischen Fällen der Tertiana- und Quartanainfektion (cf. Kap. Malaria). Das Fiebergift, das bei Tropica im Organismus kreist, muss also biologisch ein qualitativ anderes sein als das bei Tertiana- und Quartanainfektion.

Daher können die in ihrer Wirkung so gleichmäßigen Substanzen, wie die Proteïne, das Centannische Pyrotoxin u. s. w. wohl Substanzen sein, welche ebenfalls Fieber erzeugen können, aber mit den Substanzen, welche beim Menschen die klinischen Fiebertypen in Infektionsfällen erzeugen, haben sie sicher nichts zu thun. Diese sind weit labilere, hoch molekulare Verbindungen, welche so eingreifende Prozeduren, wie sie zur Darstellung der Proteïne und des Pyrotoxins angewendet werden, nicht aushalten, ohne völlig zersetzt und zerstört zu werden.

Worauf dieser verschiedene Fiebertypus beruht, darüber sind wir erst bei einer kleinen Anzahl von Infektionen im Beginn des Einsehens. Aber das können wir bereits aus dem wenigen, was wir in dieser Beziehung sicher wissen, sagen, dass auch hier jede Infektion für sich betrachtet werden muss, dass Verallgemeinern nicht angängig ist. So wissen wir durch die Untersuchungen von Golgi[253] und Rob. Koch (l. c.), dass bei der Malaria ausschließlich die Sporulationsformen der Parasiten die Träger des Fieberagens sind. Sobald die Parasitengeneration zur Sporulation gediehen ist, beginnt das Fieber. Wir verhindern es nur, wenn wir durch Chinin die Reifung der Sporulationsformen resp. ihr Platzen verhindern. Bei diesen Infektionen hängt also der Fiebertypus auf das Unmittelbarste mit dem biologischen Entwicklungsgange der Parasiten zusammen (cf. Kap. Malaria).

Anders ist dies bei Febris Recurrens. Hier wissen wir aus den Untersuchungen von Gabritschewsky[254], dass nach dem Anfall kritisch besondere neue Stoffe im Blutserum auftreten, welche die spezifischen Infektionserreger, die Spirochäten, abtöten, also spezifisch baktericide Stoffe. Hier hängt also der Fiebertypus damit zusammen, dass infolge einer Reaktion des Organismus spezifisch baktericide Stoffe im Serum kreisen, welche das Eintreten der Parasiten in das Blut verhindern. Nehmen diese Stoffe ab, dann kann von neuem ein Anfall erfolgen. Auch die Art des Ablaufs des Fiebers, ob kritischer oder lytischer Abfall erfolgt, fällt, wie wir bei manchen Infektionen nachweisen können (Pneumonie G. & F. Klemperer, l. c.), Typhus (Pfeiffer & Kolle[255]), mit dem plötzlichen oder allmählichen Auftreten derartiger spezifischer Schutzstoffe im Serum zusammen.

Was die Frage angeht, ob die lebenden Bakterien selbst oder gewisse Stoffe derselben das Fieberagens darstellen, so geben uns auch hierauf die Beobachtungen an Menschen Auskunft. Wir sehen bei Pneumonie, Typhus und anderen Infektionen, dass nach eingetretener Entfieberung die spezifischen Infektionserreger in der Rekonvaleszenz noch

lange nachgewiesen werden können, so dass also bei diesen Infektionen es sicher leblose Stoffe, Gifte, sein müssen, gegen welche der Mensch infolge eingetretener Immunität nach Ueberstehen der Krankheit unempfindlich wurde. Denn trotz weiterer Anwesenheit lebender Infektionserreger, z. B. der Pneumokokken beim Pneumoniker nach der Krise fiebert dieser nun nicht mehr.

Dass endlich auch der biologische Zustand des Gewebes für das Zustandekommen des Fiebers eine wichtige Rolle spielt, ersehen wir aus dem Fieber nach Tuberkulininjektionen, indem das Tuberkulin in normalem und andererseits ganz altem, zerstörtem tuberkulösen Gewebe sich bei gleicher Dosierung anders fieberauslösend verhält, als wenn es junges tuberkulöses Gewebe im Organismus antrifft.

Ebenso sehen wir, dass kleine Dosen Jodkali innerlich gegeben bei Leprösen nach A. Neisser[256], wie ich mich selbst an Leprakranken überzeugen konnte, Fieber erzeugen, was ich bei keiner anderen Infektionskrankheit gesehen habe. Wir ersehen sonach, wie kompliziert das Wesen des Fiebers bei menschlichen Infektionskrankheiten ist, welche vielerlei Faktoren, spezifische biologische Eigentümlichkeiten des Infektionserregers, anatomische Verteilung desselben, wie Einbrechen in die Blutbahn, biologischer Zustand des Gewebes, Vorhandensein spezifischer Gegenstoffe im Organismus u. s. w., dafür in Frage kommen.

Und ebensowenig einheitlich wie die Frage nach dem Wesen ist diejenige nach dem Zwecke, nach dem Nutzen oder Schaden des Fiebers im Infektionsprozess zu beantworten. Stellen wir die Frage derart, ob das Fieber durch die in seinem Verlaufe auftretende Körpertemperatur beim Menschen direkt Bakterien abtöten kann, so müssen wir diese Frage, wie wir schon oben gesehen haben, für alle uns bisher bekannten Infektionserreger verneinen. Stellen wir aber die Frage nach der Richtung, ob das Fieber gleichsam ein Indicator, eine Teilerscheinung einer für den Ablauf der Infektion nützlichen Reaktion des Organismus ist, so müssen wir diese Frage für eine Reihe von Infektionen bejahen. Durch die Anwesenheit der Mikroorganismen und Gifte werden im lebenden Körper feinste Reaktionen ausgelöst, welche zur Produktion spezifischer Stoffe, Antitoxine, baktericide Substanzen, Agglutinine (s. Bd. III) führen, mit deren Auftreten im Serum der Ablauf der Infektion auf das innigste zusammenhängt. Wir wissen nun experimentell von Tieren und Menschen, dass die Produktion dieser Stoffe resp. die zu ihrer Hervorbringung nötige Reaktion stets mit Fieber einhergeht. Der Organismus hat während dieser Zeit ein sehr großes Maß von Mehrleistung gegenüber der Norm zu bringen. Gewisse Organe, Knochenmark, Milz und Lymphdrüsensystem (Pfeiffer & Marx[257], A. Wassermann[258]) befinden sich in dieser Periode in der aktivsten Funktion, so dass man auf mikroskopischen Schnitten überrascht ist von der überaus großen Menge von Kernteilungsfiguren in diesen Organen. Es treten Sekretions- und Zerfallsprodukte von Zellen, besonders der Leukocyten auf, welche in das Blut gelangen. Kurz, es müssen während der Infektion, wenn sie günstig ablaufen soll, im normalen Organismus derartige biologische Kräfte in Funktion treten, welche die Abtötung der Bakterien oder die Unschädlichmachung ihrer Gifte für den Organismus zum Ziele haben und deren Auftreten mit einer erhöhten Temperatur des Organismus einhergeht.

Als Indicator und Teilerscheinung dieser Reaktionen müssen wir, wie gesagt, das Fieber als günstiges Symptom bei Infektionen betrachten, indem das Fehlen desselben bei sehr schweren Infektionen sehr oft das Zeichen dafür ist, dass das Protoplasma der Organzellen durch die Infektion so schwer getroffen ist, dass es zu den oben erwähnten zum Ablauf der Infektion nötigen biologischen Reaktionen nicht mehr fähig ist. Im Einklange damit erzeugen im Experiment, wie aus den obigen Litteraturangaben hervorgeht, kleine Dosen der Bakteriengifte stets Temperaturerhöhung, große tödliche stets Temperaturerniedrigung.

Besonders wichtig in praktischer Beziehung erscheint unter diesen Umständen die Frage, ob eine künstliche Herabsetzung des Fiebers bei Infektionen mittelst chemischer Antipyretica, also Protoplasmagiften im Sinne SCHMIEDEBERG's[259] diese so notwendigen biologischen Reaktionen nicht schädigt, eine Frage, die zuerst von A. BAGINSKY[260] zur Diskussion gestellt wurde. Ich habe diesen Gegenstand durch A. SCHÜTZE[261] experimentell bearbeiten lassen. Es hat sich bei diesen mit Typhusbazillen an Kaninchen vorgenommenen Untersuchungen gezeigt, dass die Temperaturherabsetzung, welche bei diesen Tieren durch Antipyrin möglich ist, die zur Produktion der spezifischen Schutzstoffe in dem Blut führenden biologischen Reaktionen nicht hemmt.

Um nicht missverstanden zu werden, möchte ich indessen hervorheben, dass ich durchaus nicht die bei Infektionskrankheiten auftretende biologische Gewebs- und Immunitätsreaktion als die einzige Ursache des Fiebers ansehe. Ich halte sie für eine Ursache des Fiebers auf Grund der Experimente und Beobachtungen am Menschen. Denn wenn wir einem Kranken, z. B. einem Diphtheriekranken, die Notwendigkeit, sich seine Schutzstoffe selbst zu bereiten, abnehmen, indem wir sie ihm bei unkomplizierten, reinen Diphtherieinfektionen zeitig genug in Form des Diphtherieserums fertig einverleiben, dann können wir kritisch das Fieber koupieren (H. KOSSEL[262], HEUBNER[263], A. BAGINSKY[264]). Ich halte indessen das Fieber für einen weit komplizierteren Vorgang, als dass es nur der Ausdruck dieser Vorgänge ist. Je tiefer wir in die bei Infektionen unter dem Einflusse von Mikroorganismen sich abspielenden Vorgänge eindringen, desto mehr Faktoren lernen wir kennen, von denen wir wissen, dass sie Fieber erzeugen können. So wissen wir nunmehr durch die Untersuchungen von VAN DE VELDE (l. c.), EHRLICH[265], M. NEISSER & WECHSBERG[266], BULLOCH[267], KRAUS & CLAIRMONT[268], dass sehr viele pathogene Mikroorganismen Blutkörperchen zerstörende Gifte produzieren, die sogen. Bakteriohämolysine (s. Bakteriengifte). Es zerfallen also bei der Infektion mit derartigen Mikroorganismen stets eine Menge von Erythrocyten, ein Vorgang, von dem wir experimentell wissen, dass er pyretogen ist und auf den UGHETTI (l. c.) besonderen Wert legt. Aus alledem ersehen wir, wie vielartig und wechselnd die Ursachen und das Wesen des Fiebers in Infektionen sein können und wie eine Ergründung desselben, ausgehend von allgemeinen Prinzipien, kaum möglich ist, sondern nur durch eingehende Studien der einzelnen Infektionen.

Als weiteres sehr häufig vorkommendes, allgemeines Symptom bei den meisten Infektionen können wir eine Vermehrung der Leukocyten, eine akute **Leukocytose,** beobachten. Die Frage der Leukocytose studierte zuerst RÖMER[269] mit Hilfe der BUCHNER'schen Proteïne sowie

Kanthak[270] experimentell an Tieren, denen er Bakterienprodukte injiziert hatte. Sie beobachteten, dass auf eine anfängliche Abnahme der Leukocyten, Hypoleukocytose, eine Zunahme derselben, eine Hyperleukocytose, folge. Der Höhepunkt der Leukocytose wurde ca. 9 Stunden nach der Injektion erreicht. Die Leukocytose hielt 48—72 Stunden an. Ueber die Vermehrung der einzelnen Leukocytenformen bei der Leukocytose giebt Kanthak (l. c.) nach seinen Versuchen an Kaninchen an, dass besonders die eosinophilen vermehrt seien (s. unten). In neuester Zeit hat E. Schlesinger[271] die Leukocytose bei experimentellen Infektionen sowie das Verhältnis der polynukleären Zellen zu den Lymphocyten bei derselben an Kaninchen sehr eingehend untersucht. Es wurden in Versuch gezogen Bacterium coli, Streptokokken, Pneumokokken, Milzbrandbazillen, Milzbrandvaccine, Typhusbazillen, Botulismus, Tetanus-, Diphtheriebazillen und zum Vergleiche nicht pathogene Heubazillen. Die Resultate schwanken sowohl, was den Eintritt der Hypoleukocytose, den Grad der Leukocytose, wie das Verhältnis der polynukleären Zellen zu den Lymphocyten angeht, in sehr hohem Grade, so dass konstante Resultate nicht erzielt wurden.

Es dürfte überhaupt schwierig sein, auf dem Wege des Tierexperimentes, wie es vielfach versucht wurde, völlige Aufklärung über das Wesen der bei den meisten Infektionsprozessen des Menschen auftretenden Leukocytose zu gewinnen. Wir stimmen hierin vollkommen Ehrlich bei. Die Verhältnisse bei der künstlichen Versuchsanordnung im Tierexperimente sind zu verschieden von den bei dem spontanen Krankheitsprozesse auftretenden. In allen bisherigen Versuchen wurde das Blutsystem des Tieres durch die Injektion der Noxe mit einem Schlage überlastet, und eine heftige plötzliche Reaktion des Blutgewebes auf diesen Eingriff war die natürliche Folge, während bei der natürlichen Infektion des Menschen nach und nach an Menge zunehmende schädliche Stoffe allmählich zur Wirkung gelangen.

Daher ist es leicht zu erklären, wenn von fast allen Autoren, welche experimentell arbeiteten, angegeben wird, dass im Experimente der Hyperleukocytose zumeist eine Verminderung der Leukocyten, eine Leukopenie oder Hypoleukocytose vorausgehe (cf. oben). Bei den spontanen Infektionen des Menschen ist dies ganz anders. Hier kommt eine der Hyperleukocytose vorhergehende Verminderung der Leukocyten sehr selten zur Beobachtung, indem eben die Hypoleukocytose im Tierexperimente offenbar der Ausdruck der durch die plötzliche Ueberschwemmung des Blutes mit der Schädlichkeit hervorgebrachten Zerstörung von Leukocyten ist. Auch in anderen wesentlichen Punkten besteht eine auffallende Nichtübereinstimmung der experimentellen Resultate und der am kranken Menschen erhobenen Befunde auf diesem Gebiete. So ersehen wir aus der Arbeit Schlesinger's (l. c.), dass die experimentelle Typhusinfektion bei Kaninchen stets mit einer Hyperleukocytose einherging, während wir im Gegensatze hierzu beim Typhus abdominalis des Menschen, wie wir weiter unten sehen werden, fast regelmäßig eine Hypoleukocytose beobachten.

Auch die experimentellen Resultate der verschiedenen Autoren über den gleichen Punkt zeigen bisweilen gerade entgegengesetzte Resultate, so dass bei den Tieren offenbar auch große individuelle Schwankungen gerade in der Reaktionsfähigkeit des leukoplastischen Apparates vorkommen. So giebt Tsistowitsch[275] auf Grund seiner experimentellen Resultate an, dass bei günstigem Verlaufe der Pneumokokkeninfektion

bei Kaninchen stets Hyperleukocytose auftrete, bei schwerem, tödlichem Verlaufe dagegen bleibe die Hyperleukocytose regelmäßig aus. Gerade das Umgekehrte berichtet SCHLESINGER (l. c.) nach seinen Tierexperimenten. Die in Heilung ausgehenden Pneumokokkeninfektionen bei Kaninchen verliefen in des letzteren Autors Versuchen mit geringer oder mäßiger Hyperleukocytose, die tödlichen mit einer sofort nach der Injektion einsetzenden, bis zum Tode fortschreitenden Hyperleukocytose. Thatsache ist indessen, dass weitaus die meisten fieberhaften Infektionskrankheiten beim Menschen wie Pneumonie, Pocken, Erysipel, Diphtherie, Parotitis, akuter Gelenkrheumatismus, Meningitis cerebrospinalis, Eiterungsprozesse u. s. w., von einer Hyperleukocytose begleitet sind. Nur bei unkompliziertem Typhus, Masern, nicht lokalisierter Sepsis und den meisten Fällen von Malaria ist die absolute Zahl der Leukocyten und zwar auf Kosten der polynukleären neutrophilen Zellen vermindert.

Ueber das Wesen, den Verlauf und die Bedeutung dieser fieberhaften infektiösen oder von manchen Autoren mit dem Ausdruck der »entzündlichen« belegten Leukocytose ist eine derartige Fülle von Arbeiten entstanden, dass sie im Rahmen dieses Handbuches nicht erschöpfend mit ihren Details angeführt werden können. Wir verweisen für diejenigen, welche sich speziell mit diesem Gegenstande beschäftigen wollen, auf die Monographieen von v. LIMBECK[272], RIEDER[273], STIÉNON[338], TÜRK[339] und die Arbeiten von ZAPPERT[340] und EVERARD mit DEMOORE[274], hier seien nur die Hauptpunkte aus der Lehre der infektiösen Leukocytose mitgeteilt. Was zunächst die Art des Entstehens der Leukocytose bei Infektionskrankheiten angeht, so glauben die meisten Autoren, dass hierbei chemotaktische Einflüsse in Wirksamkeit treten, indem die Bakterien resp. deren Gifte die im hämatopoëtischen Apparate vorhandenen weißen Blutkörperchen durch chemische Reizung in die Blutbahn hereinziehen (positive Chemotaxis s. oben). Umgekehrt werden die Leukocyten bei denjenigen Krankheiten, in welchen wir gewöhnlich eine Verminderung der Leukocyten im Blute finden, von den betreffenden Infektionsstoffen abgestoßen (negative Chemotaxis). BUCHNER & RÖMER (l. c.) nehmen an, dass hierbei besonders die Bakterienproteïne in Thätigkeit treten, und dass diese sogar einen formativen Reiz auf die Leukocyten in der Blutbahn ausüben.

Nach v. LIMBECK[285] entsteht die Hyperleukocytose dadurch bei Infektionen, dass die in die Lymphbahn übertretenden Bakterienstoffe einen vermehrten Transport von weißen Blutkörperchen aus den Geweben in die Blutbahn bewirken. Daher zeigen nach v. LIMBECK nur die mit Exsudation in die Gewebe einhergehenden Infektionskrankheiten Leukocytose während des fieberhaften Prozesses. Aus demselben Grunde sehen wir nach v. LIMBECK bei Eiterungen, krupöser Pneumonie, Pleuritis stets starke Leukocytose, während rein tuberkulöse Affektionen, oder Malaria, oder Typhus keine Leukocytose erzeugen.

Einen besonderen Standpunkt nimmt LÖWIT[286] ein. LÖWIT beobachtete experimentell, dass der Hyperleukocytose stets ein Stadium vorhergeht, in welchem die Leukocyten und zwar ausschließlich nur die polynukleären vermindert sind. Dieses Stadium bezeichnet LÖWIT als Leukopenie. Auf die Leukopenie folgt alsdann die Hyperleukocytose, an der wiederum nur die polynukleären Leukocyten beteiligt sind. — LÖWIT glaubt nun, dass die im Stadium der Leukopenie infolge Zer-

störung der polynukleären Elemente im Blute auftretenden Zerfallsprodukte durch positive Chemotaxis neue und vermehrte polynukleäre Leukocyten aus dem Knochenmarke in das Blut anlocken, dass also die Hyperleukocytose eine direkte Folgeerscheinung der Leukopenie, der anfänglichen Verminderung der Leukocyten sei. Indessen abgesehen davon, dass, wie schon oben erwähnt, wir bei den natürlichen Infektionen des Menschen durchaus nicht regelmäßig eine Leukopenie, d. h. Hypoleukocytose der Hyperleukocytose vorhergehen sehen, erhoben sich noch andere Einwände gegen die Löwit'sche Lehre. Besonders Goldscheider & Jacob [287] zeigten, dass die vorübergehende Hypoleukocytose, i. e. die Löwit'sche Leukopenie nur eine scheinbare, nicht eine infolge Zerstörung von Leukocyten thatsächliche Verarmung des Blutes an weißen Blutkörperchen ist. Bei derselben handelt es sich nach diesen Autoren nur um eine veränderte Verteilung der Leukocyten im Gefäßsystem, indem in den peripherischen Gefäßbezirken im Stadium der Hypoleukocytose weniger Leukocyten vorhanden sind, dagegen während der gleichen Zeit in den zentralen Kapillaren besonders der Lungen eine ausgesprochene Vermehrung dieser Elemente, eine Hyperleukocytose besteht. Der gleichen Ansicht ist Schulz.[278] Goldscheider & Jacob sowie Schulz legen daher für das Zustandekommen des Phänomens der Leukocytose den größten Nachdruck auf die ungleichmäßige Verteilung der Leukocyten im Organismus, indem bei der Hypoleukocytose Leukocyten in den zentralen Gefäßbezirken zurückgehalten, bei der Hyperleukocytose dagegen vermehrt aus den blutbereitenden Organen in das Blut ausgeschwemmt werden können. Die chemotaktischen Eigenschaften der Bakterienprodukte spielen dabei nach Goldscheider & Jacob die Hauptrolle. Hohe Dosen chemotaktischer Substanz bedingen eine vermehrte Ausschwemmung, vielleicht auch durch Neubildung von Leukocyten, niedere Dosen halten sie in den blutbereitenden Organen und den zentralen Kapillaren zurück. Nägeli [353] nimmt nach seinen Untersuchungen als Ursache der Leukopenie bei Typhus abdominalis eine direkte Toxinwirkung auf das Knochenmark im Sinne einer Funktionslähmung an.

Der morphologische Charakter der Leukocytose, die wir bei Infektionen beobachten können, ist kein einheitlicher. Es können die verschiedenen Leukocytenarten ganz ungleichmäßig von der Vermehrung betroffen sein, so dass sich das normale Verhältnis der einzelnen Arten zu einander stark verändert. Ehrlich & Lazarus [341], deren Einteilung der verschiedenen Formen der Leukocytose wir hier folgen, fassen »bei jeder Vermehrung der farblosen Elemente im Blute den Gesichtspunkt als den wesentlichsten ins Auge, ob Zellarten vermehrt sind, die einer Eigenbewegung fähig sind und, chemotaktischen Reizen folgend, aktiv in die Blutbahn einwandern können, oder ob die Zahl solcher Zellen erhöht ist, denen eine selbständige Lokomobilität nicht zuerkannt werden kann, die also nur passiv, durch mechanische Kräfte in die Blutbahn eingeschwemmt werden«. Die erstere Art nennt Ehrlich aktive Leukocytose, die letztere passive Leukocytose, bei der es sich also um eine Vermehrung der einer Eigenbewegung nicht fähigen Lymphocyten handelt, während bei der aktiven stets die mobilen polynukleären Elemente zahlreicher vorhanden sind.

Bei den infektiösen Prozessen, bei der sogenannten entzündlichen Leukocytose, kommt ausschließlich die aktive Leukocytose zur Beobachtung. Nach Ehrlich & Lazarus sind fernerhin gewisse spezifische Entzündungsprodukte, Eiter, Exsudate u. s. w. als vollkommenes Analogon

der aktiven infektiösen Leukocytose aufzufassen, da bei ihnen dieselben Zellenkombinationen wie bei den aktiven Leukocytosen beobachtet werden. Bei der aktiven Leukocytose tritt sehr häufig eine solche Vermehrung der polynukleären Elemente gegenüber den Lymphocyten ein, dass diese über 90% aller im Blute befindlichen weißen Blutkörperchen betragen.

Ehrlich & Lazarus unterscheiden je nach der hervortretenden Vermehrung der einzelnen polynukleären Zellenarten folgende Untergruppen der aktiven Leukocytose:

α) polynukleäre Leukocytosen,
 1. polynukleäre neutrophile Leukocytose,
 2. polynukleäre eosinophile Leukocytose;

β) gemischte Leukocytosen mit Beteiligung körnchenführender mononukleärer Elemente, Myelocyten.

Unter diesen Formen wird bei fieberhaften Infektionen weitaus am häufigsten die polynukleäre neutrophile Leukocytose, bei der also die polynukleären neutrophilen Elemente vermehrt sind, beobachtet. Die Leukocytose hält in der Regel während des fieberhaften Stadiums an, bei kritisch abfallenden Infektionen fällt das Ende derselben mit der Krise zusammen. Ueber die im Endstadium der polynukleären Leukocytose und bei der Rückkehr zur Norm bisweilen auftretenden weißen Formelemente im Blute, mononukleäre neutrophile Zellen und sogen. Reizungsformen verweisen wir auf die schon oben erwähnten Monographieen von Türk & Stiénon. Am eingehendsten wurde die bei krupöser Pneumonie auftretende polynukleäre neutrophile Leukocytose studiert. (Tsistowitsch (l. c.), Bieganski[276], Laehr[277]; Kikodse[342], Sadler[343], v. Jaksch[344], Türk (l. c.) u. a.). Dieselbe tritt nach diesen Untersuchern beim typischen Pneumoniefall ausnahmslos auf, pflegt bis zur Krisis anzudauern, woran sich dann gewöhnlich für einige Zeit eine Hypoleukocytose anschließt.

Die sub *α* 2 oben angeführte Vermehrung der eosinophilen weißen Blutkörperchen finden wir bei Infektionskrankheiten zumeist im postfebrilen Stadium. — So fand Türk bei Pneumonikern nach der Krise eine Eosinophilie von 5,67%, nach fieberhaftem akuten Rheumatismus articulorum 9,37%, Zappert bei Malaria nach dem Anfall 20,34% (zit. nach Ehrlich-Lazarus).

Auch im Anschlusse an Tuberkulininjektionen, welche mit starker allgemeiner Reaktion einhergegangen waren, tritt häufig eine sehr hochgradige Vermehrung der eosinophilen Leukocyten im Blute auf. Die erste Beobachtung hierüber rührt von Botkin[345] her, seitdem wurde dieser Befund von vielen Autoren bestätigt.

Eine gemischte Leukocytose (*β* der obigen Einteilung) mit vermehrtem Auftreten von Myelocyten im Blute, wurde von Engel[282] besonders bei diphtheriekranken Kindern beobachtet und in ihrer Bedeutung näher studiert (s. unten). Auch Türk (l. c.) hat dem vermehrten Vorkommen von Myelocyten im Blute bei Infektionskrankheiten besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Er fand sie besonders zahlreich, während und nach der Krise bei Pneumonikern.

Wie schon oben erwähnt, giebt es eine, allerdings geringe Anzahl von fieberhaften Infektionskrankheiten, bei denen wir in den typischen unkomplizierten Fällen im Gegensatze zu dem eben Besprochenen konstant eine Verminderung der Leukocyten, eine Leukopenie oder Hypoleukocytose beobachten. Es sind diese, wie ebenfalls schon erwähnt, in erster Linie der reine Typhus abdominalis, bei dem haupt-

sächlich die polynukleären Elemente in den intra vitam der Untersuchung zugänglichen peripheren Gefäßbezirken vermindert sind, ferner unkomplizierte Masern, Malaria und nicht lokalisierte Sepsis. — Bei diesen Fällen infektiöser Hypoleukocytose handelt es sich um ein vermindertes Zuströmen von Leukocyten aus den blutbereitetenden Organen, für das vielleicht negativ chemotaktische Einflüsse (s. oben) der betreffenden Infektionsstoffe die Ursache sind.

Was die biologische und teleologische Bedeutung der Leukocytose bei fieberhaften Infektionen angeht, so ist hier in erster Linie Metschnikoff (Litterat.; s. Traité de l'Immunité, Paris 1901) zu nennen, welcher die aktive Leukocytose als einen direkten Verteidigungsvorgang seitens des infizierten Organismus mit Hilfe der polynukleären Leukocyten (Phagocyten) auffasst. Der Ausgang in der Infektion hänge zum wesentlichsten davon ab, ob eine genügende Anzahl von Leukocyten i. e. Phagocyten vorhanden ist, welche imstande sind, die eingedrungenen Infektionserreger in sich aufzunehmen und unschädlich zu machen. Die Metschnikoffschen Arbeiten wirkten ungemein befruchtend auf dieses Arbeitsgebiet, so dass in der Folge der Einfluss der aktiven Leukocytose auf den Ablauf einer Infektion vielfach experimentell geprüft wurde. Ueber diese Arbeiten und ihre Einzelheiten wird das Nähere in Bd. III berichtet werden.

Ueber den prognostischen Wert der quantitativen Veränderungen, die wir bei Infektionen seitens der Leukocyten im Blute beobachten können, sind besonders eingehende Untersuchungen bei der kruposen Pneumonie gemacht worden. Alle bereits oben erwähnten Autoren geben in dieser Hinsicht übereinstimmend an, dass das Ausbleiben der Leukocytose bei kruposer Pneumonie die Prognose stets ungünstig beeinflusse.

Für Diphtherie will Gabritschewsky[281] bei fortschreitender Leukocytose umgekehrt eher ungünstigere Prognose stellen. Indessen sind andere Autoren, wie Rieder (l. c.), Schlesinger[283] und Besredka[284] der entgegengesetzten Ansicht. — Die beiden letzteren Autoren legen der hochgradigen polynukleären neutrophilen Leukocytose bei Diphtherie sogar eine ebenso günstige prognostische Bedeutung wie bei Pneumomie bei.

Engel (l. c.) legt dagegen dem zahlreichen Auftreten der bereits oben erwähnten »Myelocyten« im Blute bei Diphtherie auf Grund seiner Beobachtungen eine ungünstige Bedeutung zu, ebenso Besredka (l. c.), welcher die »Myelocyten« als »intermediäre Formen« bezeichnet.

Diagnostisch sind die quantitativen Verhältnisse der Leukocyten besonders wichtig für die Differentialdiagnose zwischen Typhus abdominalis und etwaigen anderen in Frage kommenden mit Leukocytose einhergehenden fieberhaften Infektionskrankheiten. — Leukopenie spricht dann stets für Typhus. (Hayem[280].) Courmont[279] legt einen besonderen diagnostischen Wert auf die konstante Vermehrung der neutrophilen polynukleären Leukocyten im Endstadium bei Lyssa. Bei Fehlen der neutrophilen polynukleären Leukocytose könne die Diagnose Lyssa absolut verworfen werden. — Selbst im Lungensafte von an Rabies verendeten Hunden betrage die Vermehrung der polynukleären neutrophilen Elemente noch das Doppelte, im Mittelwerte 85% aller Leukocyten, gegenüber einem Mittelwerte von 46% in dem Lungensafte normaler Hunde.

Curschmann[346] zeigte die konstante Leukocytose und deren diagnostische Bedeutnng bei perityphlitischen Abszessen. Küttner[352] bestätigte dies und erweitert die diagnostische Bedeutung der Leuko-

cytose für Beckeneiterungen überhaupt. — In neuester Zeit hat KAMINER[288] experimentell bei Tieren beobachtet, dass die Leukocyten aller an irgend einer Infektion (mit Ausnahme von Hühnercholera und Tetanus) erkrankten Tiere die EHRLICHsche Jodreaktion geben. — Der genannte Autor legt dieser Reaktion große diagnostische Bedeutung, ob eine Infektion bestehe oder nicht, bei, besonders stark und frühzeitig tritt dieselbe bei eitrigen Prozessen auf. — KAMINER glaubt, dass dieselbe eine »Toxinämie« anzeige. Indessen sind diese Beobachtungen erst so kurze Zeit berichtet und es liegen darüber von anderen Seiten noch keine weiteren Arbeiten vor, dass wir darüber ein endgiltiges Urteil noch nicht abgeben können.

Außer Leukocytose werden bei Infektionen sehr häufig noch andere Veränderungen im Blute beobachtet, vor allem eine Anämie und Verminderung des Hämoglobingehaltes. In dieser Beziehung beobachteten zuerst FISCHEL & ADLER[289] ein Blutkörperchen tötendes Vermögen von Streptokokken. In neuester Zeit wurden alsdann die Gifte der Bakterien, welche rote Blutkörperchen zerstören und auflösen, besonders eingehend studiert. Zuerst wurden solche Stoffe von VANDEVELDE (l. c.) und von KRAUS an den Staphylokokken erkannt. Diese wurden von M. NEISSER (l. c.) näher studiert und als Staphylotoxin bezeichnet. EHRLICH (l. c.) fand ein derartiges Hämolysin im Tetanusgift, das sogen. Tetanolysin, BULLOCH (l. c.) im Pyocyaneusgift das Pyocyanolysin. LUBENAU[290] konnte in Streptokokkenkulturen ein Blutkörperchen lösendes Gift, ein Streptolysin, nachweisen, KRAUS (l. c.) an gewissen Vibrionen das Vibriolysin. Dagegen ist bei Choleravibrionen und ebenso mit Sicherheit bei Typhusbazillen bisher eine derartige Fähigkeit, Blutkörperchen zu zerstören, nicht nachgewiesen worden. Neben diesen Blutkörperchen lösenden Stoffen besitzen diese Bakterienarten nach KRAUS[291] dann stets auch Stoffe, welche rote Blutkörperchen agglutinieren, die sogen. Bakteriohämagglutinine, die sich ebenso wie die Bakteriohämolysine als echte Toxine (s. Kap. Bakteriengifte) verhalten, gegen welche man immunisieren kann. Die Bakteriohämolysine und die Bakteriohämagglutinine sind verschiedene Substanzen, indem normales Serum wohl die Lysine neutralisiert, aber nicht die Agglutinine.

Bei sehr vielen Infektionserregern finden wir die Neigung, eine hämorrhagische Diathese, die Neigung zu Blutungen im infizierten Organismus hervorzurufen. Besonders spezifisch ist dies für die Erreger der sogen. hämorrhagischen Septikämieen (HUEPPE[292]), ferner auch für Streptokokken.

Mit der Hyperleukocytose und der Zerstörung der roten Blutkörperchen hängt weiterhin auf das innigste zusammen, die so oft bei Infektionen beobachtete akute Milzschwellung. Besonders JAWEIN[293] legt auf den Untergang der roten Blutkörperchen das größte Gewicht für das Zustandekommen des Milztumors, indem die Zerfallsprodukte der Erythrocyten in der Milz aufgestapelt werden. Daher ist der Milztumor nicht nur allein bei solchen Infektionen, welche mit Zerstörung von roten Blutkörperchen einhergehen, wie Malaria, Sepsis, sondern auch bei Intoxikationen mit Blutgiften stets am stärksten ausgesprochen. Daneben kommt indessen für das Zustandekommen des Milztumors doch sicher auch eine aktive Thätigkeit der Milz durch Mehrproduktion gewisser Stoffe (s. Bd. III) in Betracht.

Alle Mikroorganismen und ihre Gifte haben ferner einen ungünstigen Einfluss auf die allgemeinen Ernährungsvorgänge. In dieselbe

Kategorie gehören auch die lokalen Ernährungsstörungen der Organe, welche wir so häufig im Verlaufe von Infektionen beobachten, die sogen. parenchymatöse Degeneration besonders von Herz, Niere, Leber, deren Zustandekommen vielfach experimentell studiert wurde (Ribbert[294], Roger l. c. Maladies infectieuses, Paris 1902 s. dortselbst auch Litteratur). Von manchen Autoren wurden für das Zustandekommen dieser parenchymatösen Degeneration auch andere bei Infektionen auftretende Faktoren herangezogen, als nur die direkte Wirkung der Bakteriengifte. So wurde insbesondere der Einfluss der höheren Körpertemperatur auf die anatomische und chemische Struktur der Organe experimentell untersucht. Litten[295], Welch[296], Werhowsky[297] konnten infolge von Hyperthermie bei Kaninchen parenchymatöse Degeneration von Leber, Herz und Nieren finden, während Naunyn[298] im Gegensatze hierzu Kaninchen wochenlang überhitzen konnte, ohne dass nachweisbare parenchymatöse Degeneration ihrer Organe eintrat. Das wichtigste Moment für diese parenchymatöse Degeneration sind also sicher die Bakteriengifte, zumal wir dieselben auch sehr häufig bei experimentellen Infektionen bei Tieren auftreten sehen, ohne dass besondere Hyperthermie vorhanden ist.

Dass alle Organe im Verlaufe von Infektionen Sitz der verschiedensten Formen von entzündlichen Vorgängen als Ausdruck der lokalen Wirkung der Infektionserreger und ihrer Gifte sein können, ist schon oben ausgeführt worden.

Den Zusammenhang der amyloïden Degeneration mit der Wirkung von Bakteriengiften haben experimentell Bouchard & Charrin, Krawkow[299], Nowack[300], Gouget[301], Schepilewsky[302] erwiesen. Indessen geht besonders aus der letzten Arbeit hervor, dass auch ohne Mitwirkung von Bakterien Amyloïd entstehen kann.

Besonders wichtig sind die Wirkungen vieler Mikroorganismen und ihrer Gifte auf das Nervensystem. Abgesehen davon, dass manche Bakteriengifte eine so spezifische Affinität zum Nervensystem haben wie z. B. das Tetanusgift, dass es sich beim Menschen ausschließlich in ihm lokalisiert, oder wie die Leprabazillen dasselbe spezifisch vor allen Geweben bevorzugen, können alle Mikroorganismen und deren Gifte im Laufe der Infektion Störungen seitens des Nervensystems verursachen. Allerdings können wir erst in einem sehr geringen Teil der Fälle für diese Störungen den anatomischen Nachweis der durch die Mikroorganismen gesetzten Veränderung bringen. Zwar haben mittels der Nisselschen Färbung bei experimentellem Tetanus und dem des Menschen Marinesko[303], Goldscheider & Flatau[304], A. Westphal[305], ebenso Kempner & Pollack[306] bei der experimentellen Botulismusintoxikation, ferner Babes[307 308] bei Lyssa und anderen Infektionen Veränderungen in den Vorderhornganglienzellen gefunden. Indessen werden diese von Goldscheider und Wertphal selbst sowie von anderen Autoren wie Courmont, Doyon & Paviot[309] als nicht spezifisch pathognomonisch für die betreffende Infektion angesehen. Dementsprechend beschreiben auch Uhlenhuth & Moxter[310] ganz ähnliche Veränderungen bei Tieren nach Injektion von normalem Rinder- und Menschenserum.

Doch kommen auch anatomisch nachweisbare schwere Veränderungen am Nervensystem vor, die spezifisch für die betreffende Infektion sind, so an den peripheren Nerven Neuritis besonders bei den diphtherischen Lähmungen. Experimentell entstehen solche Lähmungen

bei Kaninchen immer, wenn sie mit dem Anteil des Diphtheriegiftes vergiftet werden, den EHRLICH Toxon nennt (EHRLICH[311], DREYER & MADSEN[312]). Indessen sind diese experimentell bei Tieren nach Diphtherievergiftung auftretenden Lähmungen noch nicht genügend anatomisch in ihrer Ursache geklärt. So berichtet STCHERBAK[313], bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Injektion von Diphtheriekultur und Diphtheriegift neben leichten Veränderungen im Rückenmark Neuritis in den peripheren Nerven und Veränderungen in den Muskeln, also wie beim Menschen, gefunden zu haben. Das Wesentliche seien die Veränderungen in den peripheren Nerven. CROCQ[314] dagegen will bei der subkutanen Injektion von Diphtheriegift oder Diphtheriekultur an Kaninchen nur Veränderungen in der grauen Substanz bei den Tieren bemerkt haben; die Veränderungen an den Wurzeln, und peripheren Nerven hält er für sekundär, während beim Menschen nach CROCQ infolge der Wirkung des Diphtheriegiftes bei umschriebenen Lähmungen stets eine primäre Neuritis, dagegen ebenso wie in seinen Tierexperimenten eine primäre Myelitis und sekundäre Neuritis bei den allgemeinen Lähmungen vorkomme. Desgleichen beobachteten ENRIQUEZ & HALLION[315] nach Diphtherievergiftung ebenfalls Myelitis bei Tieren. Weiterhin kommen besonders bei Lepra schwere degenerative anatomische Vorgänge an den peripheren Nerven zur Beobachtung. Besonders sorgfältig wurden diese in neuester Zeit von A. WESTPHAL & UHLENHUTH[316] anatomisch studiert. Hingegen fanden diese Autoren im Einklang mit BABES (l. c.) bei Lepra im Zentralnervensystem trotz massenhaft vorhandener Leprabazillen keine besonderen nachweisbaren Degenerationen an den Zellen.

Außer diesen eben genannten Infektionsstoffen, welche wie Lepra, Tetanus, Lyssa, Botulismustoxin eine spezifische Affinität teils zum zentralen, teils zum peripheren Nervensystem haben, so dass einer dieser Teile in jedem Falle affiziert wird, und für deren Mechanismus wir noch keine genügende anatomische Unterlage haben, können nun auch alle anderen Infektionsstoffe unter Umständen das Nervensystem schädigen.

Besonders eifrig hat man sich in dieser Hinsicht mit den bei Tieren nach Einverleibung aller möglichen Arten von Bakterien und Bakteriengiften im Rückenmark auftretenden entzündlichen und degenerativen Prozessen experimentell beschäftigt, da man auf diese Weise den von den meisten Autoren wie OPPENHEIM[317], LEYDEN & GOLDSCHEIDER[318], MARIE[319], BRUNS[320], MARINESCO[348] hervorgehobenen Zusammenhang zwischen Myelitis und den verschiedensten Infektionen beim Menschen zu klären suchte.*)

Die ersten Versuche in dieser Richtung rühren von BABINSKI & CHARRIN[321] her, welche nach Injektion von Pyocyaneustoxin bei Tieren spastische Symptome auftreten sahen. ACHARD & GUINON[322] sahen nach Injektion von Tuberkelbazillen, Typhusbazillen und Bacterium coli Veränderungen der Nervenzellen, zum Teil Schwellung, zum Teil Atrophie mit Verlust der Kerne und Alteration der Fortsätze. Sehr viele Autoren beschäftigten sich mit den Folgen der Injektion von eitererregenden Mikroorganismen, Streptokokken und Staphylokokken. ROGER[324] sah

*) Für spezielle Forschungen auf diesem Gebiete vergleiche das sehr ausführliche Referat von GRASSET, I. französischer Congress für innere Medicin, Bordeaux 1895, sowie von REDLICH, Centr. f. allg. Path. u. pathol. Anatomie, Bd. IX u. Congr. f. innere Med., Berlin 1901, sowie MARINESCO, Verh. intern. med. Congr., Paris 1900.

bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von Streptokokken Veränderungen an den Zellen des Rückenmarks auftreten, ebenso beobachtete Bourges[325] nach Streptokokkeninjektion bei Kaninchen Myelitis.

Thoinot & Masselin[326] sahen bei ausgedehnten Versuchsreihen an Kaninchen nach Injektion von Bacterium coli oder Staphylococcus aureus in allen Fällen Myelitis mit schweren Veränderungen des Rückenmarks auftreten, welche fast ausschließlich die Nervenzellen betrafen, während Glia und Gefäße wenig verändert waren. Umgekehrt weisen Babes & Vernali[349] darauf hin, dass bei den infektiösen Myelitiden die vaskulären Läsionen eine besondere Rolle spielen. Thoinot & Masselin glauben auf Grund ihrer Versuche mit Bacterium coli, dass die sogen. »Paralyses urinaires« spinale Infektionen durch Bacterium coli seien, dass ferner die nach Infektionskrankheiten auftretenden, meist wieder vorübergehenden Lähmungen auf einer Myelitis infectiosa beruhen, weil sie auch bei ihren Versuchstieren gesehen haben, dass diese wieder heilen können, dass endlich im Anschluss an Infektionskrankheiten oft noch sehr spät sich Nervenkrankheiten entwickeln können, da sie in einem experimentellen Falle erst sechs Monate nach der Infektion bei den Tieren Myelitis sich einstellen sahen. Widal & Besançon[327] fanden bei 7 Tieren nach Injektion von Streptokokken Lähmungen und im Rückenmark degenerative Veränderungen. Das gleiche fand Claude[328] beim Meerschweinchen nach Streptokokken- und Staphylokokkeninfektion. Ballet[329] hat nach Injektion von Pneumokokken im Rückenmark Myelitis beobachtet. Vincent[330] will bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von Typhusbazillen, ferner nach Einverleibung eines nicht näher charakterisierten Bakterium einen der Landryschen Paralyse ähnlichen Symptomenkomplex erhalten haben. Hoche[350] hat direkt Streptokokken bei Tieren in das Rückenmark injiziert. Er glaubt, dass dieselben nur dann pathologische Veränderungen hervorrufen, wenn durch gleichzeitig embolisierende Körper Gewebsläsionen gesetzt werden. Ueberhaupt ist der Zusammenhang und der nähere Mechanismus zwischen Infektionskrankkeiten und der Erkrankung, welche man als Myelitis bezeichnet, noch nicht geklärt.

Sehr häufig findet man bei Fällen von Myelitis, welche sich direkt an Infektionskrankheiten wie Typhus, Influenza u. s. f. anschlossen, im Rückenmarke keine Bakterien, so dass man also wohl eine Giftwirwirkung annehmen, — oder wie Babes & Vernali (l. c.), Homén[351], Hoche (l. c.), Marinesco (l. c.) der Anschauung sein muss, dass die eingedrungen gewesenen Mikroorganismen zur Zeit der Untersuchung bereits aus dem Rückenmark wieder geschwunden waren.

Die Thatsache, dass die Myelitis sich meistenteils erst an abgelaufene Infektionsprozesse anschließt, (postinfektiöse Myelitis) veranlasste manche Autoren, besonders Grasset (l. c.) zu der Annahme, dass bei ihrem Zustandekommen Sekundärinfektionen (s. Kap. Misch- und Sekundärinfektionen) vornehmlich Streptokokken und Staphylokokken die Hauptrolle spielen.

Besonders mannigfach sind auch die funktionellen Störungen, welche am Nervensystem und besonders an den Nerven des Zirkulationsapparates durch die Bakteriengifte entstehen. Charrin & Gley[321] beobachteten zuerst eine lähmende Wirkung des Pyocyaneusgiftes auf die Vasodilatatoren. Nach Guinard & Artaud[332] sollen manche Bakterienprodukte experimentell Erniedrigung des Blutdruckes durch Reizung der Vasodilatatoren erzeugen. Am eingehendsten wurde diese Frage

experimentell von PAESSLER & ROMBERG[333] studiert. Diese Autoren fanden, dass bei den experimentellen Infektionen mit Pneumokokken, Pyocyaneus- und Diphteriebazillen eine Lähmung der Vasomotoren im Vordergrund steht und dass das Versagen des Kreislaufes bei diesen Infektionen eine Folge dieser Lähmung ist. Dieser Wirkung der Bakteriengifte auf die Vasomotoren gegenüber tritt die direkte Wirkung auf das Herz (s. o. parenchymatöse Degeneration) vollständig zurück. Das, was man als Herzschwäche bisher bezeichnet hat, sei die Folge der Vasomotorenlähmung.

Auch auf gewisse Drüsennerven sollen die Bakteriengifte wirken. So fanden ARTAUD (l. c,), CADIOT & ROGER[334] Hypersekretion der Schweiß- und Speicheldrüsen nach Injektion von Bakteriengiften. Auf eine derartige Wirkung des Choleragiftes auf gewisse Nervenapparate dürfte auch das Aufhören der Gallensekretion in schweren Fällen von Cholera-Infektion beim Menschen zurückzuführen sein. Beim Menschen äußern sich diese vielfachen Einwirkungen der Bakteriengifte auf das Nervensystem noch in weit vielfältigeren funktionellen Störungen, so in der oft nach Infektion zurückbleibenden Neurasthenie, in Störungen des sensiblen Nervenapparates, Neuralgien (Influenza, Malaria), in Wirkungen auf den nervösen Regulationsapparat des Herzens (Arhythmie) und anderen Neurosen.

Ob die Bakteriengifte als einheitliche Stoffe diese mannigfachen nervösen Störungen hervorrufen oder ob es in den Produkten der Mikroorganismen nur gewisse Stoffe sind, welche besonders für das Nervensystem schädigend wirken, darüber fehlen fast noch jegliche Untersuchungen. Die einzigen, wirklich exakten Untersuchungen auf diesem Gebiete sind von EHRLICH (l. c.) an Diphterie- und Tetanusgift gemacht. Bei dem ersteren fand, wie schon oben erwähnt, EHRLICH (l. c.), dass ein bestimmter Teil des Giftes, den er Toxon nennt, bei Tieren konstant nach einer bestimmten, mehrere Wochen währenden Latenzzeit Paresen verursacht. Für das Tetanusgift wies EHRLICH[335] nach, dass es aus zwei Bestandteilen besteht, dem Tetanospasmin, welches spezifische Affinität zum Zentralsystem hat und dort seine krampferregende Wirkung entfaltet, und dem Tetanolysin, welches überhaupt kein Nervengift, sondern, wie schon erwähnt, ein Gift für die roten Blutkörperchen ist. CHARRIN[336] hat am Pyocyaneusgift in der gleichen Richtung Untersuchungen gemacht und betont, dass ein Bakterium durch vielfache Sekretion auf den Organismus wirken kann. Es wird sicher ein Haupttoxin seitens der Mikroorganismen erzeugt, das wichtiger ist als die anderen Produkte, aber letztere dürfen nach CHARRIN nicht vernachlässigt werden. So bewirken nach diesem Forscher die in Alkohol unlöslichen Produkte einer Bouillonkultur von Pyocyaneus bei Tieren intravenös injiziert Abmagerung und Enteritis, die im Alkohol löslichen sind vorwiegend Herzgifte. Die flüchtigen Substanzen endlich, welche den charakteristischen Geruch der Pyocyaneuskulturen geben, wirken auf die Vasomotoren. Dieses erklärt nach CHARRIN mit die große Verschiedenheit der Symptome bei einer Infektion, je nachdem die Wirkung des einen oder anderen Stoffes auf die verschiedenen Organe überwiegt.

Bei unserer mangelhaften chemischen Kenntnis der Bakteriengifte sind wir indessen auf diesem Gebiete erst im Beginn der Forschung.

Ebenso wenig geklärt sind unsere Kenntnisse über die Einwirkung der Mikroorganismen und ihrer Gift auf die feineren biologischen Vorgänge in den Organen. So giebt LANGLOIS[337] an, dass das

Extrakt normaler Nebennieren von Meerschweinchen Blutdruck erhöhend, das von diphtherievergifteten dagegen ohne Einfluss auf den Blutdruck sei. Doch sind eingehende Forschungen in dieser Richtung noch nicht weiter erfolgt.

Außer den eigentlichen Krankheitssymptomen treten bei allen Infektionskrankheiten unter dem Einfluss der Mikroorganismen und ihrer gelösten Stoffe bestimmte biologische Reaktionen im Organismus auf, welche zu einer spezifischen Veränderung der vor der Krankheit bestandenen Empfindlichkeit des Organismus gegenüber dem Infektionsstoff führen. Bei einer großen Reihe von Infektionen geht diese Veränderung einher mit dem Auftreten neuer spezifischer Stoffe im Blutserum, welche eine bestimmte Wirkung sei es auf die Gifte, (Antitoxine), sei es auf die lebenden Infektionserreger (spezifisch baktericide Stoffe, Agglutinine) ausüben. Mit dem Eintritt dieser Reaktionen steht, wie schon oben erwähnt, der Ablauf, die Heilung der betreffenden Infektionen in unmittelbarstem Zusammenhang. Sie sind daher für das Verständnis des Wesens der Infektion von einschneidendster Bedeutung. Ueber dieses Gebiet der Lehre von der Infektion wird ausführlich in Band III bei den Kapiteln: Immunität, Antitoxine, spezifisch baktericide Sera und Agglutinine gesprochen werden.

Litteratur.

[1] Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Leipzig, Thieme 1894. — [2] Wigura, Wratsch 1895. — [3] Cornet, Skrophulose. Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther., 1898. — [4] Bericht der deutschen Pestkommission, Berlin 1899. — [5] Kolle, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1901. — [6] Cornet, Lungentuberkulose, Nothnagels spec. Path. u. Ther., Wien 1898. — [7] Laschtschenko, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30 u. 38. — [8] Heymann, ebd. — [9] Thomas, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 32. — [10] Metschnikoff, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. — [11] Issaeff & Kolle, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18. — [12] Conradi, Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie in Hofmeisters Ztschr. f. Biol. u. Chemie. — [13] Wyssokowitsch, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1. — [14] Panum, Virch. Arch., Bd. 60. — [15] Roux & Borell, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898. — [16] Halban, Arch. f. klin. Med., Bd. 55. — [17] Rotter, D. med. Woch., 1892. — [18] Roger, Maladies infectieuses, Paris 1902. — [19] Koch, Verhdlg. der Cholerakonferenz zu Berlin 1884. — [20] Roux & Yersin, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1888. — [21] Kitasato, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 10. — [22] Conradi, Ztschr. für Hyg. u. Inf., 1899. — [23] Traube & Gscheidlen, Jahresber. d. schles. Ges. f. vaterländ. Kultur 1874. — [24] Wyssokowitsch, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1. — [25] Bouchard, C. r. de l'Acad. d. sciences, 1887. — [26] Albu, Autointoxikation, Berlin 1896. — [27] Spengler, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13. — [28] Neumann, D. med. Woch., 1893. — [29] Finkler, Lungenentzündungen, Wiesbaden. Bergmann, 1891. — [30] A. Wassermann, D. med. Woch., 1893. — [31] Quincke, Berl. klin. Woch., 1894. — [32] Busch, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28. — [33] Neuhaus, Berl. klin. Woch., 1886. — [34] Thiemich, D. med. Woch., 1895. — [35] Singer, Wien. klin. Woch., 1896. — [36] Neufeld, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30. — [37] Nenninger, ebd., 1901. — [38] Banti, Rif. medica. 1894. — [39] Alessandro, Policlinico, 1897. — [40] Tavel & Kocher, Vorl. üb. chirurgische Infektionskrankheiten, Basel 1895. — [41] von Leyden & Michaelis, Berl. klin. Woch., 1894. — [42] M. Wassermann, Münch. med. Woch., 1901. — [43] Kruse & Pansini, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11. — [44] Watson Cheyne, zit. nach Weichselbaum. Parasitologie, Jena 1898. — [45] Lubarsch, Centr. f. Bakt., Bd. 6. — [46] Emmerich, zit. nach Weichselbaum, Parasitologie. — [47] Preiss, Münch. med. Woch., 1890. — [48] Schönwerth, Arch. f. Hyg., 1893. — [49] Bollinger, Tagebl. der Verh. deutsch. Naturforscher u. Aerzte, Heidelberg 1889. — [50] Kruse, Hdb. d. Mikroorganismen von Flügge. — [51] Behring, Centralbl. f. klin. Med., 1888. — [52] Wyssokowitsch, X. intern. med. Kongr., 1890. — [53] Babes, Bakteriologische Untersuchungen, Leipzig. — [54] Kolisko & Paltauf, Wien. klin. Woch., 1889. — [55] Spronck, Centr. f. allgem. Path., 1890. — [56] Frosch, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13. — [57] Petruschky, ebd., Bd. 17. — [58] Banti, lo sperimentale, 1890. — [59] Cohn, D. med. Woch., 1897. — [60] Nazari, Rif. medica, 1897. — [61] Kühnau, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 25. — [62] Issaeff & Kolle, ebd., Bd. 18.

— [63] EHRLICH, Festschrift zu v. LEYDENS 70. Geburtstag, Berlin 1902. — [64] ARLOING & COURMONT, Thèse, Montpellier, 1891. — [65] CHARRIN & RUFFER, C. r. soc. biol., 1888. — [66] COURMONT, ibid., 1889. — [67] ROGER, ibid., 1889. — [68] KRUSE, Zieglers Beiträge z. pathologischen Anatomie, Bd. 12. — [69] BOUCHARD, X. internationaler med. Kongr., Berlin. — [70] VANDEVELDE, Cellule, 1894. — [71] DANYSZ, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900. — [72] LUBOWSKI, D. med. Woch., 1891. — [73] SCHIMMELBUSCH, Volkmanns Samml. klin. Vortr., Nr. 62, Leipzig 1893. — [74] KOSSEL, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16. — [75] ROSINSKI, Ztschr. f. Geb. u. Gynäk., Bd. 22. — [76] A. WASSERMANN, Charité-Annalen, Bd. 22. — [77] A. FRÄNKEL, D. med. Woch., 1897. — [78] DORST, Centr. f. Bakt., Bd. 20. — [79] STRICK, Inaug.-Diss., Bern 1898. — [80] LINSER, Ztschr. f. Chir., Bd. 51. — [81] PETRUSCHKY, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23. — [82] BOMSTEIN, Centr. f. Bakt., 1898. — [83] CROLY, Arch. de pharmacodynamie, Bd. 3. — [84] BRUNNER, ref. Centr. f. Bakt., Bd. 24. — [85] VAGEDES, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28. — [86] PASTEUR, C. r. de l'Acad. des sciences, Bd. 97. — [87] KNORR, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13. — [88] PETRUSCHKY, ebd., Bd. 17. — [89] KOCH & PETRUSCHKY, ebd., Bd. 23. — [90] A. WASSERMANN, ebd., 1901. — [91] LÖFFLER, Mitt. a. d. Kais. Ges. Amte, Bd. 2. — [92] A. LEVY, Ann. de l'Inst. Pasteur, 29. — [93] VON LINGELSHEIM, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 10. — [94] KRUSE & PANSINI, ebd., Bd. 11. — [95] BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN, ebd., Bd. 12. — [96] E. FRÄNKEL & REICHE, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 25. — [97] GRAWITZ & STEFFEN, Berl. klin. Woch., 1894. — [98] ROUX & METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1896. — [99] EMMERICH & LÖW, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31. — [100] PETRUSCHKY, Centr. f. Bakt., Bd. 17. — [101] PASTEUR, C. r. de l'Acad. d. sciences, Bd. 90. — [102] Ders., ibid., Bd. 92. — [103] TOUSSAINT, ibid., Bd. 91. — [104] PASTEUR, CHAMBERLAND & ROUX, ibid., Bd. 92. — [105] KOCH, GAFFKY & LÖFFLER, Mitt. a. d. Kais. Ges. Amte, 2. — [106] WOSSNESSENSKY, C. r. de l'Acad. d. sc., Bd. 98. — [107] CHAUVEAU, ibid. — [108] C. FRÄNKEL, Berl. klin. Woch., 1890. — [109] ARLOING, C. r. de l'Acad. d. sc., Bd. 101. — [110] BUCHNER, Centr. f. Bakt., Bd. 11 und 12. — [111] SANTORI, Ann. de l'Inst. hyg. Roma, 1890. — [112] CHAMBERLAND & ROUX, C. r. d. l'Acad. d. sc., Bd. 96. — [113] BEHRING & KITASATO, D. med. Woch., 1890. — [114] ROUX & MARTIN, Ann. Pasteur, 1894. — [115] EHRLICH, Gesellsch. Charité-Aerzte, Berlin 1898. — [116] KRÜGER, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 22. — [117] SMIRNOW, Berl. klin. Woch., 1894. — [118] ZAGARI, Giorn. internat. di scienz. med., 1890. — [119] PASTEUR & THUILLIER, C. r. de l'Akad. d. sc., Bd. 97. — [120] KNORR, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13. — [121] PETRUSCHKY, ebd., Bd. 17. — [122] FISCHER, Münch. med. Woch., 1890. — [123] MARTIN, Ann. Pasteur, 1898. — [124] ARLOING & CORNEVIN, C. r. de l'Acad. d. sc., Bd. 103. — [125] BLACHSTEIN, Berl. klin. Woch., 1894. — [126] HUEPPE, Centr. f. Bakt., 1888. — [127] BRIEGER & COHN, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15. — [128] EHRLICH & WASSERMANN, ebd., Bd. 18. — [129] KOSSEL, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19. — [130] DAVAINE, Bull. de l'Akad. d. med., Bd. 72. — [131] PASTEUR, C. r. d. l'Acad. d. sc., Bd. 97. — [132] LAWTSCHENKO, Centr. f. Bakt., Bd. 9. — [133] HIMMEL, Ann. Pasteur, 1901. — [134] FERNI & SALSANA, Centr. f. Bakt., Bd. 12. — [135] METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1891. — [136] BORDET, ebd., 1892. — [137] TROMMSDORFF, Arch. f. Hyg., Bd. 39. — [138] DANYSZ, Ann. Pasteur, 1900. — [139] KOCH & PETRUSCHKY, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23. — [140] TSISTOWITSCH, Ann. Pasteur, 1891. — [141] BEYER, Allg. med. Centralztg., 1898. — [142] MARX & WOITHE, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28. — [143] Dies., Arch. f. klin. Chir., Bd. 62. — [114] Dies., Centr. f. Bakt., Bd. 28 u. 29. — [145] ASCOLI, D. med. Woch., 1901. — [146] KROMPECHER, Centr. f. Bakt., Bd. 30. — [147] GAUSS, ebd., 1902, Bd. 31. — [148] BAUMGARTEN, Patholog. Mykologie, Bd. 2. — [149] TANGL, Centr. f. allg. Path., Bd. 1. — [150] CORNET, Wien. med. Woch., 1888. — [151] SCHIMMELBUSCH, D. med. Woch., 1894. — [152] BOMBICCI, ref. nach Baumgartens Jahresber., 1892. — [153] PRUDDEN & HODENPYL, New-York Med. Journal, 1891. — [154] STRAUSS & GAMALEIA, Arch. méd. expér., 1891. — [155] VISSMANN, Virch. Arch., 129. — [156] GRANCHER, LEDOUX, LEBARD, Arch. méd. expér., 1892. — [157] KNÜPPEL, Inaug.-Diss., München 1890. — [158] PASTEUR, Bull. de l'Acad. de méd., 1878. — [159] LEBER, Fortschr. d. Med., 1888. — [160] Ders., Entzündung, Leipzig 1891. — [161] PFEFFER, Mitt. aus d. botan. Inst., Tübingen 1888. — [162] PEKELHARING, Sem. méd., 1889. — [162a] METSCHNIKOFF, Inflammation comparée, Paris 1892. — [163] GABRITSCHEWSKY, Ann. Pasteur, 1890. — [164] H. BUCHNER, Berl. klin. Woch., 1890. — [165] RÖMER, Virch. Arch., 128. — [166] GÄRTNER & RÖMER, Wien. klin. Woch., 1892. — [167] EHRLICH, D. med. Woch., 1891. — [168] SIPPEL, ebd., 1898. — [169] LANZ, Corr. Blatt Schweizer Aerzte, 1897. — [170] SCHRANK, Langenbecks Arch., Bd. 66. — [171] HERMAN, ref. nach Centr. f. Bakt., Bd. 10. — [172] POLIAKOFF, Centr. f. Bakt., 1895. — [173] BIER, Arch. f. Chir., Bd. 48. — [174] A. WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg., 1901. — [175] METSCHNIKOFF, l'Immunité dans les maladies infectieuses, Paris, Masson & Cie., 1901. — [176] BUCHNER, Münch. med. Woch., 1883. — [177] SAMUEL, Virch. Arch., Bd. 127. — [178] ROGER, C. r. de soc. biol., 1890. —

[179] Ders., Revue de méd., 1892. — [180] Filehne & Cobbet, Journ. of physiol., Bd. 17. — [181] Cobbet & Melsome, Centr. f. Bakt., Bd. 9. — [182] Lubarsch, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 19. — [183] Kruse, Hdb. d. Mikroorganismen, herausgeg. von Flügge. — [184] Brieger, Berl. klin. Woch., 1888. — [185] Nissen, D. med. Woch., 1891. — [186] Kitasato, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 10. — [187] Immerwahr, D. med. Woch., 1891. — [188] Stern, Berl. klin. Woch., 1891. — [189] A. Wassermann & B. Proskauer, D. med. Woch., 1891. — [190] Immerwahr, ebd., 1891. — [191] Brieger & A. Wassermann, Charité-Annalen, Bd. 17. — [192] Nissen, D. med. Woch., 1892. — [193] Stern, Verhdlg. d. Congr. f. inn. Med., 1893. — [194] Metschnikoff, Roux & Taurelli Salimbeni, Ann. Pasteur, 1896. — [195] Bouchard, C. r. de l'Acad. d. sc., 1888. — [196] Ders., Arch. de physiol., 1889. — [197] Ders., C. r. de l'Acad. d. sc. — [198] Ders., ibid., 1882. — [199] Roger & Gaume, Rev. de méd., 1889. — [200] Mazaud, Thèse de Paris, 1898. — [201] Nannotti & Baciocchi, Rif. medica, 1892. — [202] Fisichella, ibid., 1893. — [203] Bruschettini, ibid., 1892. — [204] A. Knorr, Habilitationsschrift, Marburg, 1895. — [205] Metschnikoff, Ann. Pasteur, 1897. — [206] Dönitz, D. med. Woch. 1897. — [207] A. Wassermann & Takaki, Berl. klin. Woch., 1898. — [208] v. Liebermeister, Die Lehre vom Fieber, Leipzig 1875. — [209] Ders., Volkmanns Vorträge, Nr. 18 u. 19. — [210] Ders., ebd., Nr. 31. — [211] Naunyn, Arch. f. exper. Path., Bd. 18. — [212] Curschmann, Congr. f. inn. Med., 1882. — [213] Unverricht, Volkmanns klin. Vorträge, Nr. 159. — [214] Krehl, Arch. f. klin. Med., Bd. 41. — [215] Rubner, Berl. klin. Woch., 1891. — [216] Ders., Ztschr. f. Biol., Bd. 30. — [217] Nebelthau, ebd., Bd. 31. — [218] Krehl & Matthes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. — [219] Löwit, Die Lehre vom Fieber, Jena 1897. — [220] Römer, Berl. klin. Woch. 1891. — [221] Buchner, Münch. med. Woch., 1891. — [222] Friedrich, Berl. klin. Woch., 1895. — [223] Kolle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19. — [224] Coley, ref. ebenda, Bd. 16. — [225] Charrin & Ruffer, C. r. de soc. biol., 1889. — [226] Ughetti, Das Fieber, Jena 1895. — [227] Roger, Les maladies infectieuses, Paris 1902. — [228] Krehl, Arch. f. exper. Path. und Pharm., Bd. 35. — [229] Buchner, Berl. klin. Woch., 1890. — [230] Centanni, D. med. Woch., 1894. — [231] Matthes, Centr. f. inn. Med., 1895. — [232] Voges, Ztschr. f. Hyg., Bd. 17. — [233] Ughetti, Centr. f. allg. Path., Bd. 9. — [234] Pipping, Stud. över pneumok., Helsingfors 1886. — [235] G. & F. Klemperer, Berl. klin. Woch., 1891. — [236] de Simone, Il Morgagni, 1885. — [237] Schäffer & Steinschneider, Dermatolog. Congress, 1894. — [238] Müller, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 20. — [239] R. Koch, Aetiologie der Tuberkulose, Mitt. a. d. Kais. Ges. A., Bd. II. — [240] Walther, Wratsch 1890. — [241] Rovighi, Prager med. Woch., 1892. — [242] Filehne, Proced. of the physiol. soc., 1894. — [243] Löwy & Richter, D. med. Woch., 1895. — [244] Issaeff, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 16. — [245] A. Wassermann, ebd., 1901. — [246] Pasteur, C. r. de l'Acad. d. sc., 1880. — [247] Wagner, Centr. f. Bakt., 1891. — [248] Cheinisse, C. r. de l'Acad. d. sc. 122. — [249] Kast, Congr. f. inn. Med., 1896. — [250] Petruschky, D. med. Woch., 1893. — [251] A. Wassermann, ebd., 1894. — [252] Rob. Koch, Reiseberichte, Berlin, Julius Springer, 1898. — [253] Golgi, Fortschr. d. Med., 1889. — [254] Gabritschewsky, Ann. Pasteur, 1896. — [255] R. Pfeiffer & Kolle, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 21. — [256] A. Neisser, Verhdlg. der internat. Leprakonferenz zu Berlin. — [257] R. Pfeiffer & Marx, Ztschr. f. Hyg. und Inf., 1898. — [258] A. Wassermann, Berl. klin. Woch., 1898. — [259] Schmiedeberg, Lehrb. der Arzneimittellehre. — [260] A. Baginsky, Antipyrese im Kindesalter, Berlin 1901. — [261] A. Schütze, Ztschr. f. Hyg. und Inf., 1901. — [262] H. Kossel, ebd., Bd. 17. — [263] Heubner, D. med. Woch., 1895. — [264] A. Baginsky, Diphtherie in Nothnagels spec. Path. und Ther., Wien 1898. — [265] Ehrlich, Berl. klin. Woch., 1898. — [266] M. Neisser & Wechsberg, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1901. — [267] Bulloch, Centr. f. Bakt., 1900. — [268] Krauss & Clairmont, Wien. klin. Woch., 1901. — [269] Römer, Virch. Arch. 128. — [270] Kanthak, Brit. med. Journ., 1892. — [271] E. Schlesinger, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 35. — [272] von Limbeck, Grundriss d. klin. Path. des Blutes, 1892. — [273] Rieder, Beitr. zur Kenntn. der Leucocyt., Leipzig 1892. — [274] Everard & Demoore, Soc. sc. méd. et nat., Bruxelles 1892. — [275] Tsistowitsch, Soc. de méd. russe, 2. Sept. 1893. — [276] Bieganski, Arch. f. klin. Med., Bd. 53. — [277] Laehr, Berl. klin. Woch., 1893. — [278] Schulz, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 52. — [279] Courmont, Verhdlg. d. Congr. f. inn. Med., 1901. — [280] Hayem, Soc. des hôpitaux, 1896. — [281] Gabritschewsky, Ann. Pasteur, 1894. — [282] Engel, Verh. Ver. f. inn. Med., Berlin 1896/97. — [283] Schlesinger, Arch. f. Kdhlkd., Bd. 19. — [284] Besredka, Ann. Pasteur, 1898. — [285] v. Limbeck, Ztschr. f. Heilk., 1889. — [286] Löwit, Centr. f. klin. Med., 1892. — [287] Goldscheider & Jacob, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 25. — [288] Kaminer, Deutsche med. Wochenschr., 1902. — [289] Fischel & Adler, Ztschr. f. Heilkunde, Bd. 14. — [290] Lubenau, Centr. f. Bakt. 1901. — [291] Kraus, Wiener klin. Wochenschr., 1902. — [292] Hueppe, Berl. klin. Wochensch., 1886. — [293] Jawein, Virch. Arch., 1900. — [294] Ribbert,

Staphylokokkenerkrankungen, Bonn 1891. — [295] Litten, Virch. Arch., Bd. 70. — [296] Welch, Medic. News, 1888. — [297] Werhowsky, Zieglers Beitr. z. pathol. Anatomie, Bd. 18. — [298] Naunyn, Arch. f. exper. Pathol., Bd. 18. — [299] Krawkow, Arch. de méd. expér., 1896. — [300] Nowak, Virch. Arch., Bd. 152. — [301] Gouget, Arch. de méd. expér., 1897. — [302] Schepilewsky, Centr. f. Bakt., 1899. — [303] Marinesko, C. r. de soc. biol., 1897. — [304] Goldscheider & Flatau, Fortschr. d. Med., 1898. — [305] A. Westphal, ebd., 1898. — [306] Kempner & Pollack, D. med. Woch., 1897. — [307] Babes, C. r. de l'Acad. d. sc., 1898. — [308] Ders., Berl. klin. Woch., 1898. — [309] Courmont, Doyon & Paviot, Province méd., 1898. — [310] Uhlenhuth & Moxter, Fortschr. d. Med., 1898. — [311] Ehrlich, Klin. Jahrb., 1897. — [312] Dreyer & Madsen, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1901. — [313] Stcherbak, Rev. neurol., 1893. — [314] Crocq, Arch. de méd., 1895. — [315] Enriquez & Hallion, Rev. neurol., 1894. — [316] A. Westphal & Uhlenhuth, Klin. Jahrb., 1901. — [317] Oppenheim, Lehrb. d. Nervenkrankh., Berlin 1894. — [318] Leyden & Goldscheider, Nothnagels Handb. d. spec. Path. u. Ther., Wien 1896. — [319] Marie, Traité de médecine, Paris 1894. — [320] Bruns, Encyclopäd. Jahrb., 1896. — [321] Babinski & Charrin, C. r. de soc. biol., 1888. — [322] Achard & Guinon, Arch. de méd. expér. — [323] Gilbert & Lion, C. r. de soc. biol., 1892. — [324] Roger, C. r. de l'Acad. d. sc., 1891. — [325] Bourges, Arch. de méd. expér. — [326] Thoinot & Masselin, Rev. de méd., 1894. — [327] Widal & Besançon, Soc. méd. des hôp., 1895. — [328] Claude, C. r. de soc. biol., 1896. — [329] Ballet, Leç. de clin. méd., Paris 1897. — [330] Vincent, Arch. de med., 1893. — [331] Charrin & Gley, Ann. de physiol., 1891. — [332] Guinard & Artaud, Toxines microb., Paris 1895. — [333] Pässler & Romberg, Verhdlg. d. 14. Congr. f. inn. Med. — [334] Cadiot & Roger, Sem. médic., 1893. — [335] Ehrlich, Berl. klin. Woch., 1898. — [336] Charrin, C. r. de l'Acad. de sc., 1897. — [337] Langlois, Bull. de soc. biol., 1896. — [338] Stiénon, Leucocytose dans les maladies infectieuses, Bruxelles 1896. — [339] Türk, Klinische Unters. über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskr., Wien u. Leipzig 1898. — [340] Zappert, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 23. — [341] Ehrlich & Lazarus, Die Anämie. Nothnagels spec. Path. u. Ther. Wien 1898. — [342] Kikodse, ref. Centr. f. allg. Path. u. path. Anat., 1891. — [343] Sadler, Fortschr. d. Med., 1893. — [344] v. Jaksch, Centr. f. klin. Med., 1892. — [345] Botkin, D. med. Woch., 1892. — [346] Curschmann, Münchn. med. Woch., 1901. — [347] Krauss, Wien. klin. Woch., 1900. — [348] Marinesco, Referat auf internat. med. Congr., 1900. — [349] Babes & Vernali, Arch. d. sc. méd., 1896. — [350] Hoche, Arch. f. Psychiat., Bd. 32. — [351] Howén, Compt. rend. soc. biol., 1896. — [352] Küttner, 31. Kongr. deutsch. Ges. f. Chir., Berlin 1902. — [353] Nägeli, Arch. f. klin. Med., 1900. — [354] Bertelsmann, Kongr, deutsch. Ges. f. Chir., Berlin 1902.

IV.

Spezifizität der Infektionserreger

Von

Prof. Dr. med. W. Kolle

in Berlin.

Die Lehre von der Spezifizität der Infektionskrankheiten, die heutzutage einen der Grundsteine in dem Gebäude der Bakteriologie darstellt, ist in der exakt wissenschaftlichen Weise, wie es für die bakteriologische Forschung jetzt möglich ist, naturgemäß erst nach Entdeckung der Erreger der verschiedenen Infektionskrankheiten begründet worden, namentlich durch die großen Entdeckungen von Robert Koch. Wenngleich die Entwicklung dieser Lehre jetzt zu einem sicheren und eindeutigen Abschluss gekommen ist, so hat es doch bis in die letzte Zeit nicht an Versuchen gefehlt, an dem Gesetz der strengen Spezifizität zu rütteln. Ein Blick in die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Infektionskrankheiten zeigt aber, dass sich der Gedanke, einem jeden auch klinisch und epidemiologisch sich durch besondere Kennzeichen von anderen Krankheiten unterscheidenden infektiösen Prozesse komme ein eigenartiger, nur diese eine Krankheit bedingender Infektionsstoff zu, wie ein roter Faden durch die ganze Geschichte der Seuchenlehre zieht.

In ausgezeichneter Weise ist diesem Gesichtspunkt bei der Darstellung der geschichtlichen Entwicklung der Lehre von den Bakterien von Löffler[7] Rechnung getragen worden, der in seiner historischen Monographie gerade die Spezifizitätsfrage in allen Epochen eingehend berücksichtigt hat. Für das Quellenstudien kann auf Löfflers Werk verwiesen werden, in dem auch die Litteratur erschöpfend, zum Teil in Zitaten enthalten ist.

Der Begriff des Spezifischen ist schon in den ältesten Betrachtungen über das Wesen der Krankheit überhaupt enthalten. Sobald bei den naturbeobachtenden Aerzten die Ideen von übernatürlichen Einflüssen, von der zürnenden Gottheit erst einmal geschwunden waren, denen die Krankheitsursachen zugeschrieben wurden, begann man auch die Verschiedenartigkeit der Krankheitsbilder festzustellen. Aber schon mit Hippokrates, der mehrere ansteckende Krankheiten unterschied, begann in Ermangelung der Hilfsmittel, die Ursachen der Seuchen zu entdecken, die philosophisch-deduzierende Naturforschungsmethode einzugreifen, und es entstanden die Ideen von dem Miasma, »dem krankmachenden Stoffe in der Luft«, der die verschiedenen Krankheiten hervorrief, je nachdem die constitutio epidemica, die indessen nicht definiert wurde und nicht definiert werden konnte, es bedingte. Später glaubte man im

Klima, Witterung, meteorologischen, magnetischen und elektrischen Vorgängen die Ursache zu finden, warum das Miasma einmal das Ausbrechen dieser, das nächste Mal das Auftreten jener Seuche bedingte. Damit war der genius epidemicus geschaffen, dessen für die Erforschung der Infektionskrankheiten unheilvolle Wirksamkeit indessen selbst heutzutage bei vielen wieder aufflammt, die Mystisches und Transzendentales gleich überall da zur Erklärnng heranziehen, wo die exakte Forschung die natürlichen Ursachen noch nicht aufgeklärt hat oder noch nicht aufklären kann.

Es dauerte unter häufigem Wechsel der Anschauungen bis ins Mittelalter, ja fast bis zum Beginn der neuen Zeit, ehe man, zunächst natürlich als Postulat, die Existenz eines spezifischen Krankheitsgiftes für jede Krankheit forderte, und doch waren bereits im klassischen Altertum völlig richtige, auf Naturbeobachtung fußende Vorstellungen über die Spezifizität der Krankheiten und ihres Giftes vorhanden. Dies geht z. B. hervor aus den Angaben von Herodot über die Natur der Lepra, von der berichtet wird, sie könne von einem Menschen auf den anderen übergehen. Mit dieser Vorstellung steht die schon von den Juden des alten Testaments geübte Isolierung Lepröser im Zusammenhang. Auch Geschlechtskrankheiten, Krätze, Hundswut, Augenentzündung (wahrscheinlich Granulose) sind von alten Autoren z. B. Galen als übertragbare Krankheiten sui generis differenziert und beschrieben worden.

In der naturphilosophischen Erörterung der späteren Zeit über die Theorien der Miasmen und Kontagien, die Unterschiede und Einteilung miasmatischer und kontagiöser Krankheiten gingen die wertvollen Beobachtungen, die beim Studium einzelner, wie z. B. der oben genannten Krankheiten, gewonnen waren, völlig verloren. Man philosophierte über die Natur und das Wesen des krankheitserregenden Agens und sah es bald als fauliges Gas an, bald als fernwirkende Materie, die im Raume überall fein verteilt war. Damit kam man der Auffassung näher, dass die Ansteckungsstoffe Gifte oder Fermente seien, und aus dieser letzteren Auffassung entwickelte sich die Anschauung, dass es lebende Wesen niederster Art seien, welche gewisse Krankheiten, die ansteckenden oder Infektionskrankheiten, wie man sie jetzt allgemein nennt, hervorrufen. Aber mit dem Auftreten des Gedankens einer Pathologia animata war keineswegs der Spezifizitätsgedanke in der Seuchenforschung sicher gestellt. Vorbereitend in dieser Richtung für die großen Entdeckungen des letzten Jahrhunderts, die in der Auffindung spezifischer Infektionserreger durch Robert Koch gipfelten, waren vielmehr die über die Immunität und künstliche oder natürliche Immunisierung bei Menschen und Tieren gemachten Beobachtungen. Der Feststellung der natürlicheu Immunität, die man bei den großen Seuchenzügen an einer Anzahl von Menschen und Tieren beobachtete, folgten bald die weiteren Beobachtungen, dass Menschen, welche z. B. die Pocken überstanden hatten, gegen die nochmalige Ansteckung meistens gefeit waren. Als man gelernt hatte, Pocken, Scharlach und Masern von einander als verschiedenartige Krankheiten zu trennen, fand man weiter, dass die Menschen, welche eine dieser Krankheiten überstanden hatten, nur gegen diese eine, welche sie durchgemacht hatten, nicht aber gegen andere Krankheiten geschützt waren. Diejenigen, die Pocken überstanden hatten, sah man nicht wieder an Pocken, wohl aber an Scharlach erkranken, und umgekehrt diejenigen, die an Scharlach krank gewesen waren, sah man an Pocken oder an Masern erkranken u. s. w. Ein Experiment großen

Stils in dieser Richtung stellten dann die Pockeninokulationen dar, die in vielen tausend Fällen in Indien und im Orient ausgeführt sind. Obgleich man ebensowenig wie heute damals die Ursache, den Erreger der Pocken kannte, so besitzen doch diese Pockeninokulationen, die Einimpfung des Pockengiftes von leichtverlaufenden echten natürlichen Menschenpocken in die Haut von gesunden Menschen, gewöhnlich als Variolation bezeichnet, eine fundamental wissenschaftliche Bedeutung. Nicht nur war damit die dauernde Forfpflanzung des Krankheitsgiftes in vielen Generationen mit konstanter Erzeugung des spezifischen Krankheitsgiftes bei den mit dem Inhalt der Pockenpusteln inokulierten gesunden Menschen, die dann an einer meist in Genesung übergehenden, oft sehr schweren Form der echten Variola erkrankten, dargethan, sondern auch die Spezifizität der Schutzimpfung, die nach unserer heutigen Nomenklatur als eine aktive Immunisierung zu bezeichnen ist, experimentell bewiesen. Wir finden hier bereits Versuchsergebnisse größten Stils vor, die auch heute noch als Beweismittel der Spezifizitätslehre gelten müssen, wie es die von der Natur selbst ohne unser Zuthun bei Masern und Scharlachepidemieen angestellten Experimente sozusagen auch sind, bei denen die Spezifizität der Krankheitsgifte durch die Spezifizität der Immunität tagtäglich demonstriert wird. Wenn man nun hätte annehmen wollen, dass durch diese fundamentalen Errungenschaften der medizinischen Beobachtung und Forschung das Suchen nach wohlcharakterisierten, mit bestimmten Formen und Eigenschaften ausgestatteten Mikroorganismen in das richtige Bett geleitet wäre, so ist das ein Irrtum. Zunächst waren allerdings die optischen Hilfsmittel und die Methoden der Erkennung und des Nachweises der niedersten Lebewesen nicht ausreichend, um die Arten der bei den verschiedenen Krankheiten gefundenen kleinsten Lebewesen (Spaltpilze) zu trennen. Sodann aber wirkten hemmende Irrlehren ein, die durch die Autorität ihrer Verfechter weite Verbreitung fanden. Es war das in erster Linie die Lehre von der Urzeugung. Nichts hat der Erkenntnis der spezifischen Krankheitsursachen, die aus den oben mitgeteilten klinischen und epidemiologischen Beobachtungen doch notwendigerweise gefolgert werden mussten, mehr hindernd im Weg gestanden, als die Annahme der Abiogenesis, als deren Konsequenz die Ansicht herrschend wurde, die bei Infektionskrankheiten gefundenen Lebewesen seien die Produkte, nicht die Ursache der Krankheit. Wo die krankhaften Veränderungen an den Zellen sich einstellen, deren Ursachen nach der Ansicht dieser Gelehrten in mystisches Dunkel gehüllt waren, da sollten sich in der Folge durch Urzeugung bestimmte Mikroorganismen einfinden.

Man könnte über diese ziemlich lange zurückliegenden Lehren vielleicht überhaupt hinweggehen, wenn derartige Vorstellungen nicht in verschleierter Form auch heute noch zuweilen sich breit zu machen versuchten, wie dies z. B. von den Verfechtern der Lehre des Nosoparasitismus geschieht. Von den Anhängern dieser Lehre werden natürlich nicht durch Urzeugung entstandene Mikroorganismen als ein Faktor der Erkrankung angenommen, sondern spezifische von außen hineingelangende Bakterien. Aber das Gemeinsame und Gefährliche dieser Bestrebungen besteht doch darin, dass hier der direkte, kausale alleinige Zusammenhang der Bakterien mit der Krankheit geleugnet und die Annahme erweckt wird, dass nur da, wo die nicht klar definierten, zum Teil noch unbekannten Krankheitsursachen die Zellen krank gemacht haben, die Mikroorganismen erst einen Boden finden und sich ansiedeln können. Mit so großem Pathos diese Sachen verfochten sind, mit so geringen experi-

mentellen Belägen sind sie versehen und bei einer ganzen Anzahl gerade der gefährlichsten Seuchen lassen die Anschauungen der Lehre vom Nosoparasitismus völlig im Stich.

Bei verschiedenen Krankheiten, so bei Favus, Pityriasis versicolor, Soor, Trichophytie waren eigenartige, anscheinend wenigstens ihrem morphologischen Verhalten nach spezifische mikroskopische Pilze gefunden worden und waren auch bereits als Ursache dieser Erkrankung deshalb angesehen worden, weil man sie nur bei diesen Krankheiten, dagegen bei keiner anderen Erkrankung oder bei gesunden Menschen fand. Man fand den Soorpilz bei Soor, den Favuspilz bei Favus u. s. w. Auch für viele Infektionskrankheiten glaubte man die spezifischen Erreger meist in Gestalt von Schimmelpilzen gefunden zu haben, aber vor der Mehrzahl der kritischen Forscher hielten derartige Untersuchungen nicht Stich. Es war vor allen Dingen der geniale Henle [16], der schon in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts mit zwingender Logik, die später von Koch zum Siege geführt wurde, nachwies, welche Postulate zur Erkennung von spezifischen lebenden Krankheitserregern erfüllt werden müssten; aber spekulativ-naturalistische Betrachtungen hielten die Forschung auch dann noch zurück.

Erst die Entdeckung der Spezifizität gewisser Gärungsvorgänge durch Pasteur brachte die Anschauungen in dieser Richtung weiter. Pasteur [9, 12] fand nämlich in Wiederholung von Versuchen des französischen Chemikers Blondeau, dass bei verschiedenen Gärungsvorgängen, bei denen ganz bestimmte chemische Stoffe und häufig nur diese allein als Endprodukte entstehen, stets nur eine Art von Mikroorganismen vorkommt. Pasteur schloss dies daraus, dass er nur bei Weiterimpfung derjenigen Hefeart, mit der er einmal eine bestimmte Gärung erzielt hatte, in keimfrei gemachten Flüssigkeiten dieselbe Gärung wieder hervorrufen konnte. Aber trotzdem ähnliche Verhältnisse für die verschiedenen Fäulnisvorgänge von Pasteur wahrscheinlich gemacht waren und verschieden geformte Spaltpilze (Bakterien), deren Studium durch die Botaniker Nägeli, Cohn und Perty [11] bereits sehr gefördert war, als Ursache der Fäulnisvorgänge bekannt waren, war der Beweis, dass wirklich verschiedene Arten von Mikroorganismen als ursächlich für die verschiedenen chemischen Umsetzungsvorgänge anzusehen waren, infolge der Mangelhaftigkeit der damaligen Methoden nur unvollkommen zu erbringen. Immerhin war durch die Untersuchungen von Pasteur & R. Schwann [8], auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, die Lehre von der Urzeugung definitiv erledigt. Aber die Methoden zum Studium der Mikroorganismen waren trotz der Fortschritte, welche Cohn und Perty bereits in dieser Richtung gemacht hatten, noch nicht so weit vorgeschritten, dass man eine exakte Trennung der verschiedenen Arten von Mikroorganismen hätte durchführen können. So konnte es geschehen, dass in jener Zeit (in den 60er Jahren) die sich eine Zeit lang weiter Verbreitung erfreuende Lehre von Hallier [20] entstand, dass Hefe-, Schimmelpilze und Bakterien nicht völlig von einander getrennte Arten, sondern nur verschiedene Formen eines und desselben Mikroorganismus seien, wobei die Form abhängig wäre von dem Ort und Medium, in dem die Entwicklung der Keime erfolgte. Die Bakterien, speziell die Kokken sollten nach dieser Auffassung besondere Wuchsformen höherer komplizierter gebauter Pilze sein.

Es konnte nicht ausbleiben, dass diese infolge der Unzuverlässigkeit der damaligen Methoden entstandene Lehre ihren verderblichen Ein-

fluss auch auf die menschliche Pathologie ausübte. Vergeblich wies Cohn darauf hin, dass sich die meisten Bakterien, die bei den Infektionskrankheiten gefunden wurden, ähnlich, aber doch biologisch verschieden seien. Es wurde von ihm zum Verständnis dieser Dinge das nachher so häufig gebrauchte Beispiel von der bitteren und süßen Mandel angeführt, die sich botanisch und morphologisch durch nichts von einander unterscheiden. Der einzige Unterschied zwischen beiden Arten besteht darin, dass bei der einen ein Blausäure liefernder Stoff vorhanden ist, bei der anderen nicht.

Aber die Anschauungen über Spezifizität waren durch die eben besprochenen Arbeiten so beeinflusst worden, dass namhafte Forscher wie Billroth[22], Hiller u. a. die bei bestimmten Krankheiten, z. B. bei Eiterung gefundenen verschiedenen Spaltpilze, Stäbchen, Kokken u. s. w. nur als besondere Formen, Abkömmlinge der ubiquitären Spaltpilze betrachteten, die ihre Form dem Ort der Eiterung und den verschiedenen chemischen (fermentartigen) Ursachen der Eiterung (Zymoïd) anpassten. In die Billroth'sche Auffassung spielten auch Vorstellungen von Urzeugung hinein, wenn Billroth z. B. erklärte, dass überall im gesunden Körper Spaltpilze stets vorhanden seien, welche nach Vorbereitung der Gewebe durch das Entzündung erregende chemische Agens, entzündliche Zymoïd, befähigt würden, im Körper sich zu vermehren.

Die Erkennung der lange Zeit für Krystalle gehaltenen Milzbrandstäbchen, die von Pollender[18], Davaine[17] und Pasteur bei dieser Krankheit gesehen waren, als Spaltpilze sowie der konstante Nachweis der so sehr charakteristischen, als besondere Mikroorganismenart sogleich erkannten Recurrensspirochäten bei dem Rückfallfieber durch Obermeier[21] genügte nicht, um die Spezifizitätslehre, die durch die Pockenimpfung und die Beobachtung der Spezifizität bei Scharlach und Masern eigentlich schon zu einem festen Dogma logischer Weise hätte erhoben werden müssen, zu einem sicheren Allgemeingut der wissenschaftlichen Forschung zu machen. Es fehlten eben die sicheren Methoden, um den schon von Henle aufgestellten Postulaten, die gefundenen Spaltpilze auch als alleinige Ursache der Krankheiten, bei denen sie vorkamen, nachzuweisen, zum Siege zu verhelfen. Dies gelang erst Robert Koch[25-28], der damit auch als der eigentliche wissenschaftliche Begründer der Spezifizitätslehre, der Lehre von den wohlcharakterisierten konstanten Arten der Spaltpilze im streng bakteriologischen Sinne, gelten muss. Indem er die festen Nährmedien in die bakteriologische Methodik zur Züchtung der Bakterien einführte, gab er Mittel an die Hand, die Bakterien von einander zu isolieren, in beliebiger Menge rein, d. h. ohne Beimengung anderer Lebewesen jederzeit außerhalb des Tierkörpers im Reagensglase zu züchten, ihre biologischen Eigenschaften zu prüfen, ihre Tierpathogenität zu studieren und zu verfolgen, inwieweit konstant eine Bakterienart bei einer Krankheit gefunden wurde, ob nur diese allein vorkam und ob sie auch bei gesunden Menschen gefunden wurde. Die Auffindung von Färbemethoden, die zum Teil als spezifisch zunächst angesehen wurden, erleichterte die Arbeit. Es gelang in der That mittelst dieser Methoden eine grosse Menge verschiedenster Arten von Spaltpilzen, festzustellen, und mit Sicherheit von einander zu trennen. Auf diese Weise konnte der Ende der 70er Jahre wieder von der Nägelischen[19] Seite ausgehende Angriff auf die Artverschiedenheit der pathogenen Bakterien und ihre Artunabänderlichkeit mit Hilfe der sicheren bakteriologischen Methodik abgewehrt werden, die durch die Arbeiten

R. Kochs über Milzbrand, Kaninchenseptikämie und die Wundinfektionskrankheiten der Tiere bereits geschaffen war. Ideen, wie sie von Nägeli geäußert sind, dass die Variabilität der Bakterien eine unbegrenzte sei, haben allerdings trotzdem lange in den Geistern gespukt. Obgleich es an überzeugenden experimentellen Beweisen fehlte, stellte Nägeli doch den Satz auf: »Die gleiche Species nimmt im Verlaufe der Generation abwechselnd verschiedene morphologisch und physiologisch ungleiche Formen an, welche im Laufe von Jahren und Jahrzehnten bald die Säuerung der Milch, bald die Buttersäurebildung im Sauerkraut, bald das Langwerden des Weins, bald die Fäulnis der Eiweißstoffe, bald die Zersetzung des Harnstoffs, bald die Rotfärbung stärkemehlhaltiger Nahrungsstoffe bewirken und bald Diphtherie, bald Typhus, bald rekurrierendes Fieber, bald Cholera, bald Wechselfieber erzeugen.« In Verfolgung dieser Ideen ist dann der Versuch gemacht worden, zu beweisen, dass man den in der Natur weitverbreiteten, für alle Tiere völlig harmlosen saprophyten Heubacillus durch accomodative Züchtung unter besonderen Verhältnissen in einen für Tiere höchst gefährlichen Krankheitserreger, den Milzbrandbacillus, umzüchten könne. Diese Annahme hat sich allerdings später als Irrtum herausgestellt und ist von allen Seiten fallen gelassen worden.

Mit den Arbeiten R. Kochs, welche mit den von ihm geschaffenen neuen Methoden zur Auffindung einer ganzen Anzahl von einander leicht durch viele morphologische und biologische Merkmale zu trennenden, wohlcharakterisirten Spaltpilzen als Ursache verschiedener Krankheiten geführt hatten, war nun ein gewisser Abschluss in dem Streit um die Spezifizität der Spaltpilzarten zunächst erzielt. Die in vielen, bis zu hundert Generationen fortgezüchteten Krankheitserreger, z. B. die Tuberkelbazillen, behielten nicht nur ihre Wachstumseigenart und färberischen Eigenschaften, sondern auch ihre spezifische Wirkung auf den Tierkörper im Tierversuch konstant bei. Die Bazillen, welche alle Eigenschaften der Tuberkelbazillen zeigten, wurden nur bei Krankheitsprozessen gefunden, die sich als tuberkulöser Natur auch in ihrem sonstigen klinischen oder pathologisch-anatomischen Verhalten erwiesen.

Eine Bestätigung der strengen Spezifizitätslehre und eine Erweiterung unserer Kenntnisse, worin wir das Wesen der spezifischen Wirksamkeit bei einzelnen Mikroorganismen zu suchen haben, haben die Arbeiten R. Kochs, welche zur Auffindung des Tuberkulins führten (Deutsche med. Wochenschr. 1890), beigebracht. Dieses aus den Kulturen des Tuberkelbacillus hergestellte Präparat hat, wie bekannt, eine ganz eigenartige Wirkung auf tuberkulöse Prozesse und die mit ihnen behafteten Individuen. Während Individuen, die völlig frei von irgend welchen tuberkulösen Veränderungen sind und deshalb auch keine lebenden Tuberkelbazillen in ihren Geweben haben, nach subkutaner Einspritzung des Tuberkulins erst bei Verwendung großer Mengen [eines oder mehrerer Decigramme] mit Allgemeinerscheinungen, die sich in Temperatursteigerung und Abgeschlagenheit äußern können, reagieren, sind tuberkulöse Menschen oder Tiere für die subkutane Einverleibung allerkleinster Mengen (Bruchteile eines Milligramms oder wenige Milligramme) sehr empfindlich und zeigen darnach konstant allgemeine und lokale Reaktionserscheinungen, die oft sehr stürmisch verlaufen können. Die lokalen Erscheinungen kann man am besten bei der Hauttuberkulose, dem Lupus, verfolgen. Dort sieht man, wie in Folge der Tuberkulininjektion das infizierte Gewebe stark gerötet wird; die Tuberkelknötchen treten stärker

hervor, es kommt zur Abscheidung seröser Massen, die bis zur Nekrotisirung von tuberkulösem Gewebe mit nachfolgender Abstoßung desselben fortschreiten kann, aber die Wirkung des Tuberkulins erstreckt sich nur auf tuberkulöse Prozesse. Bei Tuberkulose der inneren Organe, namentlich der Lungen, tiefliegender Drüsen, der serösen Häute u. s. w. tritt die Lokalreaktion nicht so sehr in den Vordergrund wie bei Lupus. Hier springt die allgemeine Reaktion mehr in die Augen, die sich in Fieber, verstärktem Auswurf, Schweißausbruch, starker Abgeschlagenheit äußern kann. Auf die Einzelheiten dieser Phänomene soll hier eben so wenig eingegangen werden, wie auf die klinische Bedeutung. Für unsere Zwecke ist es indessen wichtig zu betonen, dass das Tuberkulin, wie vieltausendfache Erfahrung gezeigt hat, bei richtiger Anwendung, die sich namentlich auf die Dosierung bezieht, weder bei gesunden, noch bei Menschen oder Tieren, die an anderen Krankheiten leiden, derartige Wirkungen entfaltet. Es dient daher mit Recht als ein spezifisches Diagnosticum für das Vorhandensein von pathologischen Prozessen, die durch Tuberkelbazillen verursacht sind. Es ist das feinste Reagens auf lebende Tuberkelbazillen im tierischen Gewebe, welches wir besitzen, ein Spezificum, denn es wirkt auf chronische Krankheitsprozesse, die durch andere Bakterien hervorgerufen sind, gar nicht oder nicht entfernt in dem Maße ein wie auf tuberkulöse.

Das Tuberkulin ist als eine Lösung bestimmter chemischer Stoffe aufzufassen, die von den Tuberkelbazillen stammen, sei es durch Sekretion aus den Bazillen, sei es durch Auslaugung der Bazillenleiber. Das Tuberkulin enthält die vom Tuberkelbacillus erzeugten Gifte und diese sind es, denen die Spezifizität anhaftet. Diese Stoffe, deren Reindarstellung noch nicht gelungen ist, sind nur aus den Tuberkulosekulturen zu gewinnen. Sie sind bisher weder aus Kulturen anderer Bakterien, noch aus chemischen Substanzen gewonnen worden. Sie geben also ein Beispiel für die Spezifizität des Chemismus der Bakterien, dem die Giftstoffe ihre Entstehung verdanken.

Damit ist die Frage der spezifischen Gifte berührt, und es liegt nahe, zu fragen, worauf die spezifisch infektiöse Wirkung der pathogenen Bakterien überhaupt beruht, und weshalb unter den vielen Arten von Mikroorganismen, die es giebt, nur so wenige für Menschen und Tiere pathogen sind, d. h. die Fähigkeit besitzen, in die Gewebe des Tierkörpers einzudringen, sich dort zu vermehren und infektiöse Prozesse einzuleiten, welche den Tod des Organismus herbeiführen. In der That ist das infektiöse Verhalten mancher Bakterienarten für eine oder mehrere Tierspecies direkt ein spezifisches Merkmal, dem differential-diagnostische Bedeutung innewohnt. Aber es darf daraus nicht gefolgert werden, dass die spezifische Eigenschaft, infektiös zu sein, mit der Fähigkeit der Bakterien, spezifische Gifte zu erzeugen, sich identifizieren lässt. Denn wir sehen, dass Bakterien die Eigenschaft, infektiös zu sein, verlieren können und doch die Fähigkeit behalten, Gifte in künstlichen Nährböden zu erzeugen.

In engem Zusammenhang mit der Frage der Spezifizität steht diejenige der Virulenz und damit wieder die von der Variabilität der Arten. Man hat angenommen, dass die spezifische Eigenschaft gewisser Bakterienarten, infektiös zu sein, — eine Eigenschaft, die unter den zahllosen Arten von Bakterien nur einer ganz verschwindend kleinen Anzahl zukommt — auf eine Anpassung dieser wenigen Arten an den Tierkörper, für den sie pathogene

Eigenschaften besitzen, zurückzuführen sei. Aber zunächst muss man feststellen, dass es bisher noch nicht gelungen ist, harmlose Saphrophyten durch dauernde Züchtung im Tierkörper und Uebertragung von Tier zu Tier, z. B. vermittelst der sogen. Passagen zu infektiösen Krankheitserregern heranzuzüchten. Derartige Versuche sind aber gemacht worden z. B. zur Wiederlegung der Angaben über die gelungene Umzüchtung des Heubacillus in den Milzbrandbacillus. Zwar ist es möglich, bei Anwendung von massiven Dosen und geeigneter Einverleibung, Tiere auch mit den harmlosen Saprophyten zu töten, z. B. Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion großer Mengen von Heubazillen. Aber nie ist es bisher gelungen, Saprophyten wie z. B. die Heubazillen so durch Tierpassagen oder auf andere Weise umzuzüchten oder anzupassen, dass sie spontan infektiöse Eigenschaften für eine Tierart annehmen und nun auch ohne weiteres Zuthun diese Eigenschaft unter verschiedenen äußeren Redingungen weiter bewahren, wie es die Erreger der endemischen und epidemischen Infektionskrankheiten, die eigentlichen pathogenen Mikroorganismen im engeren Sinne, doch thun, durch Jahrhunderte gethan haben trotz aller Bemühungen, sie zu zerstören und trotz aller Versuche, durch Aenderung der äußeren Bedingungen ihnen ihre Eigenschaft zu nehmen, Menschen und Tiere in der spezifischen Weise krank zu machen. Da nun aber viele echte Infektionserreger als Saprophyten außerhalb des menschlichen Körpers leben und sich vermehren können, ohne im mindesten ihre infektiösen Eigenschaften zu verlieren, so haben wir in dieser spezifischen Eigenschaft, infektiös zu sein, also keine ontogenetisch erworbene, sondern eine in vielleicht jahrtausendjährigem Entwicklungsgang phylogenetisch entstandene vor uns. Für die Ursache dieser Erscheinung haben wir bis jetzt noch keine genügende Erklärung, aber aus dieser Annahme wird es verständlich, dass einige Krankheiten, als deren Ursache wir heute Bakterien kennen gelernt haben, vor Jahrhunderten und Jahrtausenden, so weit es uns bekannt ist z. B. bei der Pest und dem Aussatz, ihre pathogenetischen wie biologischen Eigenschaften bewahrt haben, was aus dem klinischen Verlaufe und der Epidemiologie dieser Krankheiten zu schließen ist.

Wenn wir in dem Tuberkulin einen Beweis haben, wie die spezifischen Stoffwechselprodukte und Gifte eines Mikroorganismus spezifisch bei tuberkulösen Menschen oder Tieren auf die Krankheit einwirken, welche durch den gleichen Organismus im Tierkörper hervorgerufen wird, so haben wir einen weiteren exakten Beweis für die Spezifizität der Bakteriengifte und damit der Bakterien überhaupt durch die Ergebnisse der Immunitätsforschung der letzten Jahre. Die darauf bezüglichen Untersuchungen, die durch Behrings[27] Entdeckungen der Antitoxine einen festen Boden erhielten, setzten ein mit den Pasteurschen Arbeiten über die künstliche Immunisierung mit Hilfe von Vaccins, d. h. von künstlich abgeschwächten Reinkulturen der Infektionserreger, z. B. des Milzbrandes und der Hühnercholerabakterien. Es zeigte sich, dass diese Immunisierungsprozesse, wenn sie den ihnen unterworfenen Tieren einen Schutz verliehen hatten, nur gegen diese eine Krankheit, nicht aber gegen andere schützten. E. von Behring zeigte dann mit der Entdeckung des Diphtherie-Antitoxins, dass die von den Diphtheriebazillen erzeugten Gifte so spezifische sind, dass sie nur durch das Diphtherie-Antitoxin in dem durch Diphtheriegift krank gemachten Körper gebunden werden können, und umgekehrt, dass Diphtherie-Antitoxin durch nichts nachgewiesen werden kann, als durch die spezifische Affinität zum Diphtheriegift. Durch kein anderes chemisches oder physikalisches Hilfs-

mittel lässt sich in der That erkennen, ob eine Flüssigkeit Diphtherie-Antitoxin enthält, als durch den biologischen Nachweis, dass diese Flüssigkeit, wenn sie mit Diphtheriegift im Vielfachen der tödlichen Dosis im Reagensglase gemischt und dann dem Tierkörper einverleibt wird, das Tier vor der Vergiftung schützt, d. h. also das Gift paralysiert. Das gleiche, was für das Diphtheriegift gilt, gilt auch für das Tetanusgift und das dazu gehörige Tetanus-Antitoxin. Das Diphtherie- und Tetanusserum wirken auf andere Gifte nicht mehr und nicht weniger ein als jedes normale Tierserum. Der lebende Tierkörper ist, wie auch diese Versuche beweisen, das feinste Reagens für die Gifte und für den Nachweis der Spezifizität dieser Gifte. Es reagiert bei Einverleibung der Gifte, wie das bei der Immunisierung von Tieren mit Toxinen zum Zwecke der Antitoxingewinnung beobachtet wird, in ganz bestimmter und gesetzmäßiger Weise und, wie die nun zu besprechenden Versuche zeigen, in durchaus sicherer Weise nicht nur auf Einverleibung der von Bakterien stammenden Gifte, sondern, wie die klassischen Untersuchungen von Ehrlich gezeigt haben, auch auf Einverleibung pflanzlicher Gifte wie des Ricins und Abrins. Es tritt daraufhin im Tierkörper die Bildung der spezifischen Gegengifte auf, mittelst deren wieder der Nachweis von den zugehörigen Giften im Tierversuch möglich ist. Denn nur die Gifte, mittelst deren das Serum gewonnen ist, werden durch das im Serum der immunisierten Tiere enthaltene Antitoxin gebunden, unschädlich gemacht. Wie bekannt, erfolgt diese Bindung auch noch beim kranken Tier und Menschen, was als Heilwirkung bezeichnet wird. Auch vor der Vergiftung schützt das Antitoxin, wenn es den Tieren vorher injiziert wird. Auch hier ist die Wirkung der passiven Antitoxin-Immunität streng spezifisch.

Ein wesentlicher Schritt vorwärts in der experimentellen Beweisführung für die strenge Spezifizität der Arten waren die aktiven Immunisierungsversuche bei Cholerabakterien von R. Pfeiffer & Issaeff, Wassermann u. a., Untersuchungen, die zur Auffindung der spezifischen Bakteriolysine durch R. Pfeiffer und der spezifischen Agglutinine durch Gruber & Durham, R. Pfeiffer & Kolle führten. Es würde zu weit führen, die historische Entwicklung dieser Forschungen darzustellen, an deren grundlegenden Arbeiten neben R. Pfeiffer[32–38], Bordet, Sobernheim[16], Metchnikoff, C. Fränkel, Löffler, Abel[17], Paltauf, die zuerst diese Probleme bearbeiteten, später eine große Anzahl von Bakteriologen theilgenommen haben. Hier als im Rahmen einer allgemeinen Uebersicht der wichtigsten Thatsachen kann nur der gröbere Umriss der Spezifizitätsfrage nach diesen Gesichtspunkten skizziert werden. Die Details, die theoretischen Erklärungen, die zu einer Erörterung der heuristisch sehr wertvollen Seitenkettentheorie Ehrlichs führen würden, gehören zum weitaus größten Teile in die Immunitätslehre.

Diese Untersuchungen nahmen ihren Ausgangspunkt von Versuchen über die aktive Cholera-Immunität. Schon bald nach der Entdeckung des Choleravibrio waren teils im Wasser, teils aus Faeces Vibrionen isoliert worden, welche eine große Aehnlichkeit mit den Choleravibrionen hatten. Es gelang allerdings fast immer mit Hilfe von Züchtungsverfahren, chemischen Reaktionen oder aus dem Verhalten der Tierpathogenität wie z. B. bei dem Vibrio Metchnikoff, festzustellen, dass diese Vibrionen mit den echten Choleravibrionen nicht identisch waren. Als man aber später die Peptonmethode, das spezifische Anreicherungsverfahren für Vibrionen kennen gelernt hatte, mit welchem es gelingt, auch ganz

vereinzelte Vibrionen selbst aus größeren Mengen von Wasser herauszuzüchten, da wuchs die Zahl der auf diese Weise isolierten Kommabazillen zusehends, welche zum Teil eine solche Aehnlichkeit mit den Choleravibrionen in ihrem morphologischen, kulturellen und im tierpathogenen Verhalten zeigten, dass selbst der Geübte nur mit größter Schwierigkeit, wenn überhaupt, z. B. bei den aus verdächtigen Wasserproben isolirten Kommabazillen sagen konnte, ob es sich um Cholerabakterien oder nicht handelte. Diese Vibrionen zeigten nicht nur ein sehr ähnliches Wachstum auf der Gelatineplatte, sie gaben auch die Cholerarotreaktion und zeigten zum Teil ein absolut gleiches tierpathogenes Verhalten. Ein Teil derselben konnte allerdings auch dann noch z. B. durch die Eigenschaft, im Dunklen zu leuchten, als von den Choleravibrionen verschieden durch die bisherigen Methoden nachgewiesen werden. Aber für die Differenzierung einer großen Anzahl war es von aktueller Bedeutung, ein absolut zuverlässiges und eindeutiges Verfahren der Differenzierung zu finden. Es lag nahe, hier zunächst an die aktive Immunität zu denken. In der That wurde dieser Weg beschritten. Es wurden Meerschweinchen mit Einspritzung von abgetöteten und dann lebenden Choleravibrionen vorbehandelt und dann diese Tiere durch intraperitoneale Infektion mit lebenden Choleravibrionen einerseits und zur Kontrolle andere gleich behandelte Tiere mit den zu prüfenden Bakterien infiziert. Pfeiffer & Issaeff[30] gelang es zuerst, auf diese Weise nachzuweisen, dass diejenigen Meerschweinchen, welche hoch genug immunisiert sind, nur gegen diejenige Vibrionenart, mit der sie aktiv vorbehandelt waren, sich bei der Infektion mit der sicher tödlichen Dosis geschützt zeigen. Es schienen hier also dieselben Verhältnisse vorzuliegen, wie sie sich bei der Antitoxingewinnung für die Toxine herausgestellt hatten, indem die Tiere nur gegen das Gift, mit dem sie vorbehandelt waren, sich resistent zeigten. Zwar wurden von Sobernheim und Fränkel u. a. Einwürfe erhoben gegen diese Versuche. Diese Autoren suchten darzuthun, dass z. B. die mit Cholerabakterien vorbehandelten Meerschweinchen auch gegen andere ihnen nahe stehende Vibrionen, welche mit den echten Cholerabakterien indessen nicht zu identifizieren sind, geschützt waren. Es stellte sich indessen heraus, dass diese Versuche nicht ganz einwandsfrei waren. Die Tiere waren von den genannten Forschern zum Teil nicht hoch genug immunisiert und zu früh nach der letzten Einspritzung der Immunisierungsdosis infiziert worden. Wie zahlreiche Versuche von Pfeiffer & Issaeff[32] dargethan haben, hat diese späterhin allgemein als Resistenz bezeichnete Erscheinung indessen mit der echten Immunität nichts zu thun. Auch Pfeiffer & Issaeff fanden, dass auch nach Einspritzung von Bouillon, von Serum, von Harn die Tiere, wenn sie wenige Tage nach der Injektion dieser Flüssigkeiten intraperitoneal mit Bakterien infiziert werden, nicht erkranken, während die unbehandelten Kontrollen sterben. Sobald man indessen längere Zeit mit der Infektion wartet, gehen die mit solchen Flüssigkeiten vorbehandelten Tiere auch wie die Kontrollen ein. Und in ganz analoger Weise war auch die nach Einspritzung z. B. von Choleravibrionen beobachtete scheinbare Immunität gegen choleraähnliche Vibrionen, die aus Wasser isoliert waren, nur als eine Resistenzerscheinung aufzufassen, die nicht spezifisch ist und durch verschiedene tierische Flüssigkeiten, ja sogar durch gewöhnliche Nährbouillon hervorgebracht werden kann. Sobald man nur längere Zeit nach der letzten Einspritzung einer Immunisierungsdosis wartet, ist stets ein gesetzmäßiges Verhalten

der aktiven Immunisierung festzustellen gewesen. Bei zahlreichen Versuchen zur Nachprüfung von den verschiedensten Seiten, so z. B. später von Sobernheim, Fränkel, Dunbar, u. a. hat sich herausgestellt, dass bei der aktiven Immunisierung mit lebenden und abgetöteten Vibrionen ein Gesetz strenger Spezifizität in diesem Sinne sich nachweisen lässt. Die gleiche Bedeutung mussten derartige Versuche für die Differenzierung des Typhusbacillus von den typhusähnlichen Bakterien besitzen. Schon bald nach der Entdeckung des Typhusbacillus hatte man zahlreiche Bakterien aufgefunden, welche eine große Aehnlichkeit mit dem Typhusbacillus besaßen. Es wurde zwar eine große Anzahl von chemischen Reaktionen und kulturellen Merkmalen auf Nährböden mit verschiedenen Zusätzen angegeben, (Lackmusagar, Lackmusmolke, Jodkali-Gelatine, Milch, Karbolsäure-Gelatine etc.), mittelst deren die Differenzierung des Typhusbacillus von den typhusähnlichen Bakterien, welche ebenso wie der Typhusbacillus in die gemeinsame große Gruppe der Bacterium coli-Arten gehören, ermöglicht werden sollte. Wenn nun derartige Differenzierungsmethoden auch für die Praxis viel leisteten, so war es doch für die ganze Typhusätiologie von Wichtigkeit, ein absolut zuverlässiges Differenzierungsverfahren zu besitzen, bei welchem alle Fehlerquellen mehr vermieden werden konnten, als dies bei den Züchtungsverfahren u. s. w. möglich ist. Da der Typhusbacillus auch nur bis zu einem gewissen Grade, z. B. vorwiegend bei intraperitonealer Injektion tierpathogene Eigenschaften zeigt, und andererseits nicht unerhebliche Unterschiede in der Virulenz vorkommen, die der Virulenz von verschiedenen dem Typhus ähnlichen Bacterium coli-Arten für Meerschweinchen zum Teil nicht nachsteht, so war gerade für den unumstößlichen Nachweis der Artverschiedenheit des Typhusbacillus diese Frage von großer Bedeutung. Durch die Untersuchungen von Pfeiffer und Kolle, Wassermann[42], Löffler, Abel, Dunbar wurde nun dargethan, dass in der That mit Hilfe der aktiven Immunisierung bei Meerschweinchen sich das gleiche Ergebnis wie bei der aktiven Immunisierung mit Cholerabakterien zeigte. Wenn man verschiedene Tiere mit Typhus, dem gewöhnlichen im Darm vorkommenden Bacterium coli, mit dem Bacillus faecalis alcaligenes und typhusähnlichen Bakterien, z. B. aus Wasser stammenden, zunächst mit abgetöteten Kulturen subkutan vorbehandelt und dann drei bis vier Wochen nach der letzten Immunisierungsdosis mit einem Mehrfachen der tödlichen Dosis der verschiedenen Bakterien wechselseitig prüft, so zeigt sich hier, dass nur die mit Typhus z. B. behandelten Tiere gegen den Typhusbacillus immunisiert sind, die mit Bacterium coli vorbehandelten gegen das Bacterium coli, nicht aber die mit Typhus immunisierten gegen Bacterium coli und umgekehrt.

Wenn mit diesen Untersuchungen, die einen großen Aufwand von Kautelen und Zeit erfordert hatten, den theoretischen Anforderungen sicher genügt war, die Spezifizität der experimentellen aktiven Immunisierung und damit der Infektionserreger selbst darzuthun, so war es doch notwendig, ein Verfahren zu finden, mittelst dessen es leichter und ohne allzu großen Zeitverlust möglich war, die Spezifizität der verschiedenen Mikroorganismen festzustellen und auf diese Weise z. B. Typhus- und Cholerabakterien zu identifizieren. Man bedurfte eines derartigen Verfahrens, das zugleich als Differenzierungsverfahren der pathogenen von den nicht pathogenen Bakterien dienen konnte um so mehr, als bei weiteren Forschungen in der Typhus- und der Choleraätiologie sich

herausstellte, dass Typhus- und Cholerabakterien die einzigen für den Menschen pathogenen Bakterien jedes aus einer großen Gruppe von Typhus- bezw. choleraähnlichen Mikroorganismen darstellten, die bei beiden nach Hunderten von Arten zählten. Es wäre sicher nicht möglich gewesen für den Bakteriologen, aus chemischen, morphologischen, oder kulturellen Merkmalen ein System der Differenzierung aufzustellen, so weit dies überhaupt für einige der genannten Mikroorganismen möglich war. Ein absolut zuverlässiges Verfahren, das auch für die Praxis brauchbar war, wurde indessen durch die Entdeckung der spezifischen Cholerabakteriolysine seitens R. Pfeiffers für die bakteriologische Praxis geliefert. R. Pfeiffer fand, dass das Serum von Tieren, welche mit abgetöteten oder lebenden Cholera-Agarkulturen subkutan in steigenden Dosen vorbehandelt waren, streng spezifische Stoffe enthält, welche mit Cholerabakterien im Reagensglase gemischt, nach Injektion dieser Mischung in das Peritoneum von Meerschweinchen die Cholerabakterien unter Kügelchenbildung, die unter dem Mikroskop im hängenden Tropfen mit Leichtigkeit zu demonstriren ist, zur Auflösung bringen. Es genügen Bruchteile eines Milligramms derartigen Serums (wenn man ein hochwertiges Serum zur Verfügung hat) um eine Oese von Cholerabakterien auf diese Weise innerhalb einer Stunde zur Vernichtung und Resorption zu bringen. Choleraähnliche Vibrionen werden bei dieser Versuchsanordnung nicht im mindesten beeinflusst. Sie zeigen weder eine Einbuße an ihrer Beweglichkeit, noch lassen sie Bildung von Kügelchen erkennen. Kurze Zeit nach der Injektion in das Peritoneum fangen sie an sich dort zu vermehren, falls sie Tierpathogenität überhaupt besitzen (und solche Vibrionen kommen für die Differenzierung ja nur in Betracht, weil die nicht tierpathogenen Vibrionen sich ja ohne weiteres differenzieren lassen) und führen den Tod des Tieres innerhalb 8—16 Stunden unter Temperaturabsturz u. s. w. und genau in der gleichen Weise herbei, wie es die Cholerabakterien, bei den nicht mit Choleraserum gleichzeitig behandelten Meerschweinchen thun. In ganz gleicher Weise zeigt das Serum von Tieren, welche mit choleraähnlichen Vibrionen z. B. dem Vibrio Metchnikoffii vorbehandelt sind, spezifisch bakteriolytische Stoffe nur gegenüber dieser Vibrionenart. Auch hier scheint es sich um ein allgemeines Grundgesetz der Immunität zu handeln, wie bereits R. Pfeiffer[31] 1896 ausgesprochen hat. Es wurde von R. Pfeiffer & W. Kolle[35] nachgewiesen, dass die gleichen bakteriolytischen Stoffe sich auch bei Tieren erzeugen lassen, wenn man die letzteren mit abgetöteten oder lebenden Typhusbakterien vorbehandelt. Auch hier treten Stoffe auf, welche die Typhusbazillen bei gleichzeitiger Einverleibung mit ihnen in das Peritoneum von Meerschweinchen vernichten. Es genügen ein oder wenige Milligramme eines solchen Serums, um 1—2 Oesen virulenter Typhusbakterien im Peritoneum von Meerschweinchen aufzulösen, während das normale Serum gegenüber den virulenten Typhusbakterien selbst in Dosen von 0,1—0,2—0,5 g bei der gleichen Versuchsanordnung keine Wirkung entfaltet, ganz analog wie das normale Tierserum bei den Choleravibrionen. Die Typhusbakterien werden in ganz ähnlicher Weise wie die Cholerabakterien aufgelöst, sie bilden Involutionsformen und verfallen unter dem Einflusse des Serums der Auflösung und Resorption im Peritoneum. Das Typhusserum entfaltet diese Wirksamkeit nicht gegenüber den den Typhusbazillen nahe stehenden Bakterienarten. Diese Versuche haben zuerst von Löffler & Abel und später von vielen anderen Seiten, Sobernheim, Fränkel, Dunbar u. a. Bestätigung erfahren.

Die Verhältnisse drohen in dieser Beziehung sich um so verwickelter zu gestalten, als im Laufe der Zeit dank der überaus fleißigen Untersuchungen der Bakteriologen am kranken Menschen, namentlich mit Hilfe des Tierversuchs, einige wichtige Thatsachen gefunden waren, die scheinbar der Spezifizitätslehre der Bakterien widersprachen. Einmal hatte man die Erreger verschiedener Krankheiten z. B. Diphtheriebazillen, Cholerabakterien, Streptokokken u. s. w. im Körper bezw. in den Körperhöhlen, Sekreten anscheinend ganz gesunder Menschen gefunden. Zweitens hatten die Prüfungen der aus den Krankheitsprodukten isolierten Erreger mittelst Tierversuch ergeben, dass die Pathogenität der Bakterien keineswegs eine konstante Größe, sondern großen Schwankungen unterworfen sei. Diese Schwankungen können thatsächlich so weit gehen, dass die aus Krankheitsprodukten reingezüchteten Bakterien zuweilen für Versuchstiere bei experimenteller Prüfung so gut wie gar nicht pathogen sind. Wir wissen jetzt, dass das Vorkommen von pathogenen Bakterien bei Gesunden, ohne dass die Träger solcher Infektionserreger zu erkranken brauchen, durch die natürliche Immunität, durch Resistenz und mangelnde Disposition der Menschen erklärt werden können. Und die Virulenzschwankungen pathogener Bakterien sind in neuerer Zeit bereits zu eingehend studiert, um als Grund gegen die Spezifizität eines Krankheitserregers angeführt werden zu können. Man kann eben heute infektiöse Eigenschaften eines Bakteriums und einen bestimmten Virulenzgrad oder eine Pathogenität für bestimmte Tierarten nicht mehr als alleinige differential-diagnostische Merkmale von entscheidender Bedeutung auffassen, nachdem man durch die spezifischen Immunitätsreaktionen und Serum-Differenzierungsverfahren (Agglutinine, Bakteriolysine, Antitoxine) in der Lage ist, zu zeigen, dass Virulenz und Pathogenität den spezifischen Bakterien vorübergehend oder dauernd verloren gehen können, ohne dass diese ihren spezifischen Chemismus ändern. Für diesen spezifischen Chemismus ist aber die Immunität oder Serumreaktion das feinste Reagens, nicht die pathogene Wirkung als solche d. h. die Fähigkeit, infektiöse Prozesse zu erzeugen. Diese letztere ist großen Schwankungen unterlegen (Virulenzschwankungen), sie kann vorübergehend, ja dauernd verschwinden, während die Fähigkeit z. B. ein spezifisch-bakteriolytisches oder spezifisch-agglutinierendes Serum zu erzeugen, bei denselben Bakterien erhalten ist, die weder giftig noch infektiös, selbst nicht bei Verwendung größter Dosen, zu wirken brauchen.

Eine Grundbedingung für die Anstellung derartiger Versuche ist allerdings die Herstellung einer hochwirksamen Serums, bei dem der Titer, d. h. der Grenzwert gegenüber einer Oese hochvirulenter Infektionserreger, in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt, mindestens 1 mg beträgt. Wenn man über ein derartiges Serum verfügt, so kann man ohne weiteres jede Bakterienart, welche Typhus oder Cholera ist, sicher damit erkennen. Es ist nur notwendig, einen Kontrollversuch mit einer entsprechend höheren Dosis normalen Serums anzustellen, um, falls die Kultur überhaupt nach den Vorversuchen sich als tierpathogen erwiesen hat, innerhalb weniger Stunden mit Sicherheit sagen zu können, ob es sich in der That um eine echte Typhuskultur handelt. Nur bei alten Cholera- oder Typhuskulturen, welche lange Zeit im Laboratorium fortgezüchtet sind und daher ihre Tierpathogenität ganz oder zum großen Teil verloren haben, kann diese Methode der Differenzierung unter Umständen im Stich lassen. Denn solche Kulturen verfallen schon bei Einverleibung kleiner Mengen normalen Serums der Auflösung. Es wird allerdings der Geübte auch in solchen Fällen stets mit Hilfe der genauen Austitrierung, d. h. der Bestimmung der Grenzwerte des normalen

Serums einerseits und des spezifischen Tierserums andererseits feststellen können, ob es sich um eine Typhus- bezw. Cholerakultur handelt oder nicht.

Gerade für solche Fälle besitzen wir nun aber ein Differenzierungsmittel in Stoffen, welche in dem Serum der aktiv hoch gegen Typhus oder Cholera immunisierten Tiere auftreten, in den Agglutininen. Diese Stoffe, welche bekanntlich zuerst von Gruber, Durham, Bordet, Metchnikoff bei Cholera und Typhus nachgewiesen, dann von diesen Autoren sowie Pfeiffer & Kolle einem genauen Studium unterworfen sind, haben sich als ein ganz vorzügliches Differenzierungsmittel für Kulturen einander ähnlicher Bakterien erwiesen. Die Agglutinine sind Stoffe, welche den Ambozeptoren zweiter Ordnung Ehrlichs nach seiner neuen in der Seitenkettentheorie aufgestellten Nomenklatur entsprechen. (Näheres hierüber, wie auch über Bakteriolysine, Antitoxine und Agglutinine, siehe im III. Bd.) Sie haben mit den baktericiden (spezifisch bakteriolytischen) Immunstoffen des Serums nichts zu thun, aber sie sind in gleicher Weise wie diese spezifisch. Nur das Serum z. B. von Ziegen, welche lange Zeit mit lebenden Cholerabakterien vorbehandelt sind, zeigt in Dosen von 1, ja selbst $^1/_{10}$ mg die Eigenschaft, die Choleravibrionen, seien es lebende oder abgetötete, in ihrer Form wohlerhaltene Vibrionen zur Zusammenballung zu bringen. Das normale Ziegenserum besitzt in größeren Dosen zwar auch die Eigenschaft, Choleravibrionen, lebend oder abgetötet, zur Agglutination zu bringen. Aber diese Agglutination ist weder eine starke, noch ist sie spezifisch. Denn während das stark agglutinierende Choleraserum in der Dosis von 1 mg nur die Choleravibrionen, bezogen auf 1 Oese Kulturmasse, zur Agglutination bringt, erzeugt das normale Serum bei Mischung mit Kulturen der meisten Mikroorganismen überhaupt nur in der Dosis von 1,0—0,1 g eine leichte Häufchenbildung. Da es bei dieser im normalen Serum eintretenden Häufchenbildung aber nicht zur Bildung von großen Häufchen kommt, welche im Laufe der Zeit immer stärker werden, so bezeichnet man diesen Prozess am besten mit dem Namen Pseudoagglutination. Zahlreiche Versuche haben nun ergeben, dass das hochwertige Serum von hoch gegen Cholera und Typhus immunisirten Tieren nur die Cholera- bezw. Typhusbakterien agglutinirt. Die Ausführung des Verfahrens muss genau nach quantitativen Grundsätzen geschehen, wobei man in folgender Weise verfährt. Es werden Verdünnungen des Serums hergestellt mit Bouillon oder 0,8%iger Kochsalzlösung. Von diesen Verdünnungen z. B. 1:10, 1:50, 1:100, 200, 300, 400, 1000 u. s. w. wird je ein ccm in ein steriles Reagensröhrchen gefüllt. Man hat dann eine Skala, in dem z. B. in dem ersten Röhrchen 1 ccm, im zweiten 0,5, im dritten 0,1, im vierten 0,05, im fünften 0,01, im sechsten 0,005, im siebenten 0,001 u. s. w. ccm des Serums immer in 1 ccm Flüssigkeitsvolumen enthalten sind. In jedem dieser Röhrchen wird eine Oese = 2 mg frischer Agarkultur am Rande verrieben und in der Flüssigkeit nach der Verreibung durch Schütteln fein verteilt. Das Verreiben der Kulturmasse mit der Flüssigkeit geschieht in folgender Weise. Die Kultur wird oberhalb der Flüssigkeitsniveaus an der Wandung des Röhrchens abgestrichen, ein Tropfen der Flüssigkeit wird alsdann mittelst der Platinöse hinzugefügt und damit verrieben, bis die mit bloßem Auge sichtbaren Klümpchen verschwinden. Schließlich wird das Gemenge langsam herabgeschwenkt und nun bei Schräghaltung des Röhrchens die Konsistenz der Probe in dünner Schicht beobachtet. Das Phänomen der Häufchenbildung wird am besten beim Blick von oben

auf schwarzem Untergrund oder beim Blick nach oben in dem von der Zimmerdecke reflektierenden Tageslicht beobachtet. Hierbei lässt sich die Häufchenbildung durchaus sicher feststellen. Die mikroskopische Beobachtung besonders mit stärkerem System kann sehr leicht zu Fehlschlüssen führen. Denn sehr oft werden dabei vereinzelte, in Zoogloea zusammenliegende Bakterien, die bei der Aufschwemmung nicht von einander gelöst waren, für agglutinierte Bakterienhäufchen gehalten, obgleich sie mit den durch die Agglutinine zusammengeballten größeren Bakterienhaufen nichts zu thun haben. Die Agglutination der Bakterien muss, wenn sie gelten soll, kurze Zeit, spätestens $^1/_2$ Stunde nach dem Zusammenmengen der Kulturmasse und des Serums dem bloßen Auge unverkennbar erfolgen. Nur auf diese Weise kann man einwandsfreie Resultate erhalten, wenn man mit dem bloßen Auge die im Thermostaten bei 37° C gehaltene Aufschwemmung der Bakterien und des Serums verfolgt. Bei echter Agglutination ist der Vorgang der Häufchenbildung ein fortschreitender: die fast sofort nach der Mischung von Serum und Kultur sich bildenden Bakterienhäufchen werden mit zunehmender Zeit größer und sinken zu Boden, darüber eine klare Flüssigkeitsschicht lassend. Bei den Kontrollen mit gleichen Mengen normalen Serums und den gleichen Mengen von Bakterien tritt keine Andeutung von Agglutination ein; die Flüssigkeit bleibt gleichmäßig getrübt und homogen, auch für die erste Stunde nach der Mischung, worauf es bei diesen Versuchen in erster Linie ankommt. Der Bodensatz, den manche unbewegliche Bakterien bei längerem Stehen in jedem, selbst ganz indifferentem Flüssigkeitsmedium und beim Wachstum in manchem Nährboden bilden, hat mit Agglutination nichts zu thun. Man kann das daran erkennen, dass dieser Bodensatz sich beim Umschütteln wieder in Emulsion auflöst, während wirklich agglutinierte Bakterienhäufchen dabei als solche erhalten bleiben. Bei beweglichen Bakterienarten kommt die Bildung eines Bodensatzes überhaupt nicht in Betracht. Als allgemeines Gesetz kann namentlich nach den Versuchen, die bei Typhus, Cholera, Pest und verschiedenen anderen agglutinierenden Serumarten angestellt sind, der Satz aufgestellt werden, dass das agglutinierende Serum um so stärker eine Kultur agglutiniert, je weniger virulent sie ist, vorausgesetzt, dass das Serum ein hochwertiges in Bezug auf Agglutination ist. Aus diesem Grunde kann man in Bezug auf Agglutination sagen, dass ein hochwertiges agglutinierendes Serum ein absolut zuverlässiges Differenzierungsmittel für die verschiedenen Mikroorganismen ist. Es lassen sich aus den Gruppen von Bakterien, denen die einzelnen pathogenen angehören, diese letzteren mittelst eines solchen Serums, wenn es sich hochwertig genug darstellen lässt, mit Sicherheit aus Tausenden herauskennen. Das gelingt z. B. bei Typhus, Cholera und Pest. Es zeigen zwar eine Anzahl von Bakterien, welche den betreffenden pathogenen besonders nahe stehen, eine etwas stärkere Beeinflussung durch das Serum als manche andere vielleicht im System ferner stehenden, aber bei genauer Austitrierung lassen sich stets so große quantitative Unterschiede erkennen, die übrigens auch in der Intensität (Qualität) der Agglutination sich kennzeichnen, dass das Spezifizitätsgesetz der Mikroorganismen sich durch dieses biologische Verfahren in ganz ungeahnter Weise hat beweisen lassen. Wir sehen, wie der Tierkörper gewissermaßen automatisch und mit einer ungeahnten Sicherheit die Stoffe erzeugt, welche später zur spezifischen Beeinflussung der Mikroorganismen, sei es nun in Form der Bakteriolysine oder der Agglutinine, führen. Es sind, wie man auf Grund der Erfahrungen, die man mit der

Agglutination der roten Blutkörperchen gemacht hat, sagen kann, höchst wahrscheinlich Eiweißsubstanzen oder den Eiweißkörpern nahe stehende Stoffe, welche in den Bakterien enthalten sind und nach Einverleibung in den Tierkörper durch Bindung mit neuen Eiweißgruppen zur Produktion dieser neuen spezifischen Stoffe führen. Dass es sich hier zum großen Teil um rein chemische Vorgänge, welche ja in letzter Instanz überhaupt die Ursache für die Verschiedenheit der Zellen abgeben müssen, handelt, geht aus den Beobachtungen hervor, die sich auf die Präzipitine beziehen. R. Kraus fand nämlich, dass das Serum von Tieren, die gegen Cholera immunisiert sind, in dem absolut klaren, bakterienfreien Filtrat von Cholerakulturen eine Ausfällung hervorbringt. Weder normales Serum hatte den gleichen Einfluss, noch führte das Choleraserum in dem Filtrat der den Cholerabakterien nahe stehenden Bakterienarten wie Vibrio Metchnikoffii u. s. w. die mindeste Trübung herbei, wie auch Kolle [84] und Martini für Pestserum und Pestkulturfiltrate zeigen konnten.

In ganz gleicher Weise hatten Tsistowitsch [57], Bordet [58], wie später Fisch [62], Wassermann [59], Uhlenhuth [61], Deutsch [64] u. a. dargethan, dass im Serum von Tieren, welche mit tierischen Eiweißflüssigkeiten (Serum, Milch) vorbehandelt wurden, Stoffe auftreten, welche in den von der gleichen Tierart stammenden Eiweißflüssigkeiten (Serum, Milch) spezifische Ausfällungen hervorrufen. Diese ausfällenden Stoffe werden in Anlehnung an die Kraus'schen Angaben Präzipitine genannt. Die Präzipitine sind so spezifizisch, dass sie zur Differenzierung von Eiweißkörpern verschiedener Tierarten, welche auf keine andere Weise, auch nicht durch die feinsten chemischen Reaktionen von einander unterschieden werden können, z. B. zur Unterscheidung des Menschenblutes von Tierblut benutzt werden können. Aus den genannten Arbeiten geht hervor, dass die Präzipitine, welche mit tierischen und pflanzlichen (Kowarski & Kolle [78]) eiweißhaltigen Flüssigkeiten gewonnen sind, ein Analogon der mit Bakterienkulturen im Tierkörper hergestellten Präzipitine sind. Die Wirksamkeit des Präzipitine enthaltenden Serums scheint indessen nicht so streng spezifisch zu sein, wie diejenige der Bakterienagglutinine. Es liegt dies möglicherweise daran, dass es mit den bisherigen Methoden nicht gelungen, so hochwertig präzipitierende Serumarten zu erzeugen, wie man über hochwertige Bakterien-agglutinierende Serumarten verfügt. Denn bei den Serumarten, welche tierische Zellen agglutinieren (Blutkörperchen-Agglutinine) oder auflösen (Hämolysine und Cytolysine) oder welche in tierischen Flüssigkeiten (Serum, Milch) einen Niederschlag erzeugen (Präzipitine), finden sich, in gleicher Weise wie bei schwach wirksamen, mit Bakterienkulturen hergestellten agglutinierenden, auflösenden oder präzipitierenden Serumarten, sogenannte Gruppenreaktionen, d. h. das Serum wirkt zwar am stärksten auf die Stoffe ein, mit denen es hergestellt ist, aber besitzt bei den verhältnismäßigen großen Mengen, die man zur Erzielung der Wirkung bedarf, auch bei biologisch nahestehenden Bakterien oder Eiweißarten eine gewisse Wirkung. So verursacht z. B. ein mit menschlichem Serum oder Blut hergestelltes Immunserum nicht nur in klarem menschlichen Blutserum eine Ausfällung, sondern auch eine zwar geringere, aber nur wenig geringere Präzipitierung auch im Serum von Affen, während im Serum anderer, dem Menschen in der Tierreihe fernerstehenden Tierarten eine Ausfällung bei den zum Versuch notwendigen Mengen nicht stattfindet. Die Gruppenreaktionen sind daher, wie auch Bordet, Wassermann, Uhlenhuth und andere betonen, bei der Differenzierung von tierischen Eiweißkörpern und Zellen mittelst der Agglutinine, Präzipitine oder Lysine in Rechnung zu ziehen. So lange wir

nicht über Methoden verfügen, stärker wirksame derartige Serumarten herzustellen, sind die letzteren nur für Differenzierung mit der Beschränkung zuzulassen, dass Zellen oder Flüssigkeiten nahestehender Tierarten ausgeschlossen sind. Bei den Mikroorganismen kommen die Gruppenreaktionen, wie beschrieben, weniger in Betracht, da man über Methoden zur Darstellung hochwertiger Serumarten, bei welchem geringste Mengen (Milligramme) zur Erzielung der Wirkung ausreichen, bei den praktisch wichtigsten Arten verfügt. Bei der Tuberkulose scheint nach R. Koch's neuesten Untersuchungen allerdings die Gruppenreaktion eine große Rolle zu spielen, so dass die Differenzierung der Bakterien der Tuberkulosegruppe mittelst Präzipitinwirkung oder Agglutination bis jetzt nicht möglich st.

Wenn somit große theoretische Vorteile aus diesen experimentellen Ergebnissen der Immunitätsforschung gezogen werden können, so ist nicht minder das gleiche der Fall für die praktische Medizin. Denn diese Versuche bilden die Grundlage für die ganze Lehre von der Serodiagnostik, welche beim Typhus abdominalis, bei Cholera, Pest, bei Maltafieber sowie einigen anderen Krankheiten bereits eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die klinische Medizin gewonnen hat. Trotz der großen Schwankungen, welche die Lehre von der Spezifizität im Laufe der Zeit durchgemacht hat und trotzdem manche Modifikationen und Einschränkungen notwendig gewesen sind, so können wir doch als Resultat der Forschung, namentlich der einwandsfreien Forschung der letzten Jahre den Satz aufstellen, dass wir auch heute noch die Spezifizität der Mikroorganismen in dem oben erläuterten Sinne in jeder Beziehung aufrecht erhalten müssen.

Die spezifischen Immunitätsreaktionen haben den Weg gewiesen, auf dem viele Arten von Bakterien am raschesten erkannt und identifiziert werden können. Viele pathogene Arten lassen sich von geübten Bakteriologen — und ein nicht unerheblicher Grad von Uebung ist Voraussetzung bei allen derartigen Untersuchungen — allein durch die charakteristischen, von ihnen erzeugten pathologisch-anatomischen Veränderungen, Wachstums- und Formmerkmale, biochemischen Reaktionen zwar mit Sicherheit erkennen. Aber bei anderen pathogenen Arten sind hier die Schwierigkeiten nicht geringe und können bei Differenzierung von nahestehenden Arten oft unüberwindliche werden, wenn die Virulenz der pathogenen Arten verloren gegangen ist. Auch zeigen manche saprophytischen Bakterienarten häufig im Tierversuch bei experimenteller Einverleibung nicht unerhebliche infektiöse Eigenschaften. Der Wert, den zur Ueberwindung dieser Schwierigkeiten in vielen Fällen die specifischen Immunitätsreaktionen besitzen, wird sicher nicht dadurch herabgemindert, dass die agglutinierenden, immunisierenden oder lytischen Eigenschaften bei manchen Serumarten bei der bisherigen Darstellungsweise nicht zur Differenzierung zu benutzen sind, weil Gruppenreaktionen ausgelöst werden. Bis jetzt scheint diese Ausnahme allerdings nur bei den Tuberkelbacillen und den ihnen nahestehenden sogenannten säurefesten Bakterien zu bestehen.

Litteratur.

[1] Antonius van Leeuwenhoek. Arcana naturae detecta. Delphis Batavorum. 1695. — [2] Anastasius Kircherus. Ars magna lucis et umbrae in X. libros digesta etc. Romae 1646. Herm. Scheur. — [3] C. v. Linné. Vollständiges Natursystem. Ph. Ludw. Müller ed. Nürnberg. — [4] Ders.. Exanthemata viva. Upsala 1757. — [5] Plenciz. Opera medico-physica. Wien 1762. — [6] Otto Friedr. Müller,

ebenso wie 1—5 zitiert nach: — [7] LÖFFLER, Vorlesungen über die geschichtliche Entwickelung der Lehre von den Bakterien. Leipzig 1887, F. C. W. Vogel. — [8] P. L. SCHWANN, Vorläufige Vorrede über die Weingährung und Fäulniss, Gilbert's Annalen der Physik und Chemie, 1837, Bd. 41. — [9] PASTEUR, Compt. rend., vol. 50. — [10] Ders., Mémoires sur les corpuscules organisés, qui existent dans l'atmosphère. Annales de Chemie et de Physique, vol. 64; Mémoires sur la fermentation appellée lactique, Compt. rend., 1851, vol. 45; Mémoire sur la fermentation de l'acide tartrique, ibd., t. 46. — [11] Ders., Compt. rend., 1863. — [12] Ders., Études sur la bière, 1876. — [13] LISTER, Transactions of the royal society of Edinburgh, 1875. — [14] PERTY, Zur Kenntnis kleinster Lebewesen. Bonn 1852. — [15] FERDINAND COHN, Beiträge zur Biologie der Pflanzen, 1875. — [15a] HILLER, Die Lehre von der Fäulnis. Berlin 1899. — [16] HENLE, Patholog. Untersuchungen. Berlin 1840. — [17] DAVAINE, Compt. rend., t. 61, 1865. — [18] POLLENDER, Caspers Vierteljahrsschr. f. gericht. u. öffentl. Med., Bd. 8, 1855. — [19] NÄGELI, Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Inf. Krankh. München 1877. — [20] HALLIER, Die pflanzlichen Parasiten des menschlichen Körpers u. s. w. Leipzig 1866. — [21] Ders., Das Cholera-Kontagium. Leipzig 1867. — [22] THEOD. BILLROTH, Untersuchungen über die Coccobacteria septica etc. Berlin 1874. — [23] VIRCHOW, in Virchows Arch., 1869, Bd. 45. — [24] O. OBERMEIER, Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, Bd. 11, 1873; Berl. klin. Woch., Bd. 10. — [25] R. KOCH, Die Aetiologie der Milzbrandkrankheit. Beitr. zur Biologie der Pflanzen, Bd. 2, Breslau 1877. — [26] Ders., Untersuchungen über Bakterien. Ebd. — [27] Ders., Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten. F. C. W. Vogel, 1878. — [28] Mitteilungen u. Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt. Springer, Berlin 1881, 1882. — [29] E. v. BEHRING, Gesammelte Abhandlungen. — [30] R. PFEIFFER & ISSAEFF, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, 1894. — [31] R. PFEIFFER, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 708. — [32] R. PFEIFFER & ISSAEFF, Ueber die Spezifizität der Choleraimmunisierung. Ebd., 1894, Nr. 13. — [33] R. PFEIFFER & KOLLE, Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 21, 1896. — [34] R. PFEIFFER & WASSERMANN, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1892. — [35] R. PFEIFFER & KOLLE, Zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen vermittelst Serums der gegen Typhus immunisierten Tiere. Dtsch. med Woch., 1896, Nr. 12. — [36] Dies., Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen. Centr. f. Bakt., Bd. 20. 1896. Nr. 4 u. 5. — [37] R. PFEIFFER, Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica mit Hilfe der Immunisierung. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 19, 1894. — [38] R. PFEIFFER & PROSKAUER, Beiträge zur Kenntnis der spezifisch wirksamen Körper im Blutserum von Choleraimmunen Tieren. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1895. — [39] PFAUNDLER, Ueber Gruppenagglutination und über das Verhalten des Bact. coli beim Typhus. Münch. med. Woch., 1899, Nr. 15. — [40] KOLLE, Zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. D. med. Woch., 1897, Nr. 9. — [41] KRAUS, Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonkulturen, erzeugt durch homologes Serum. Wien. klin. Woch., 1897, Nr. 31. — [42] WASSERMANN, Untersuch. über einige theoret. Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 22. — [43] WIDAL, Serodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 26, 6, 1896. — [44] Ders., Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. Compt. rend. de la Soc. biol., 18, 6, 1896. — [45] Ders., La réaction agglutinante sur les bacilles morts. Soc. méd. des hôp., 30. 1, 1897. — [46] SOBERNHEIM, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20 u. Hyg. Rundschau, 1896, Nr. 7. — [47] LÖFFLER & ABEL, Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blut typhus- u. coliimmuner Tiere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19. — [48] METCHNIKOFF, L'Immunité. Paris 1901. — [49] GRUBER & DURHAM, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio u. des Typhusbacillus. Münch. med. Woch., 1896, Nr. 13. — [50] WRIGHT & SAMPLE, On the employment of dead bacteria in the serum diagnosis of typhoid and malta fever. Brit. med. Journ., 1897, Mai. — [51] Dies., On the application of the serum test to the differential diagnosis of typhoid and malta fever. Lancet, March 1897. — [52] WIDEMANN, Hämatologische Diagnose des Unterleibstyphus. Deutsche Militärärztl. Zeitschr., 1901. — [53] F. KÖHLER, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrbuch, Jena 1901, G. Fischer, Bd. 8, 1. Heft. — [54] R. STERN, Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 37. — [55] Ders., Typhusserum und Colibazillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, Heft 16. — [56] P. EHRLICH, Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums. Klin. Jahrb., Bd. 6. — [57] TCHISTOVITCH, Ann. Pasteur, 1899. — [58] BORDET, Annales de l'Inst. Pasteur, 1899, Nr. 3, p. 240 ff. — [59] A. WASSERMANN, Kongressverhdlg. f. innere Med., April 1900, S. 501. — [60] WASSERMANN & SCHÜTZE, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 30, Vereinsbeilage S. 178 u. Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36.

— [61] UHLENHUTH, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 46. — [62] C. FISCH, Studies on Lactoserum and on other Cell-Sera. Courier of Med., St. Louis 1900. — [63] W. MYERS, Immunität gegen Proteide. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 28, S. 237 ff. (Peptonimmunisierg.). — [64] LADISLAUS DEUTSCH, Pariser Aerztekongress (9. Aug. 1900) gerichtl. med. Sekt. Vorschlag der Anwendg. hämolyt. Sera zur forensischen Blutdiagnose. — [65] UHLENHUTH, D. med. Woch., 1901, Nr. 6, 7. Febr. — [66] WASSERMANN & SCHÜTZE, Verhdlg. d. Physiol. Gesellsch. z. Berl., 8. Febr. — [67] Dies., Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 7. — [68] STERN, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 9. — [69] MERTENS, Ebd., 1901, Nr. 11. — [70] DIEUDONNÉ, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 14. — [71] NUTTALL & DINKELSPIEL, Journ. of Hyg., July 1901, Vol. 1, Nr. 3. — [72] CARLO FERRAI, Bollettino della R. acad. med. di Genova, Anno 16, 1901, Nr. 7. — [73] E. STOCKIS, Annales de la société médico-chirurgicale de Liège, Mai 1901. — [74] Société de Méd. légale. Paris, Mai 1901. Ref. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 26, S. 199. Vereinsbeilage von OGIER. — [75] ZIEMKE, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 26, 42. — [76] LECLAINCHE & VALLÉE, Sur les anticorps albumineux. La Semaine médicale, 1901, Nr. 4. — [77] ZÜLZER, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 14. — [78] KOWARSKI, Pflanzeneiweiß. Ebd., 1901, Nr. 27. — [79] SCHÜTZE, Nachweis verschiedener Eiweißarten. Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 38. — [80] Ders., Ueber Antipräzipitine (Antilactoserum). Verein f. innere Med. Sitzg. vom 2. Dezbr. 1901. — [81] Ders., Ueber Isopräzipitine (Isolactoserum). Sitzg. d. Charité-Aerzte, 12. Dezbr. 1901. — [82] JESS, Berl. thierärztl. Woch., Nr. 42, 1901. — [83] UHLENHUTH, Deutsche med. Woch., Nr. 45, 1901. Dasselbe. — [84] KOLLE & MARTINI, Ueber Pest. Ebd., 1902, Nr. 1—4.

V.

Misch- und Sekundärinfektion.

Von

Prof. Dr. A. Wassermann

in Berlin.

Das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Mikroorganismen-Arten und einerseits ihre gegenseitige Beeinflussung, andererseits ihre gemeinschaftlichen Wirkungen auf den Organismus haben seit langem die Aufmerksamkeit der bakteriologischen Forscher auf sich gezogen.

Wie schon beim Kapitel »Wesen der Infektion« erwähnt, wurde früher das Zusammenwirken zweier oder mehrerer Bakterienspecies sogar für unumgänglich nötig gehalten, um gewisse Infektionen zustande kommen zu lassen, und man bezeichnete dieses Verhältnis mit dem Ausdrucke der »Symbiose«. Nach dieser Ansicht konnten gewisse Mikroorganismen allein die betr. Infektionskrankheit nicht auslösen, sie bedurften hierzu noch der Mitwirkung anderer Bakterien, mit denen sie zusammenlebten. Am klarsten trat dieser Gedanke in NÄGELIS »diblastischer Theorie« zu Tage. Noch bei Gelegenheit der letzten Choleraepidemie hielt BUCHNER[1] die Mitwirkung anderer aus dem Boden stammender Mikroorganismen außer den Choleravibrionen zur Erklärung, wohl nicht des einzelnen Choleraanfalles aber gewisser epidemiologischer Thatsachen bei der Cholera für nötig. Demgegenüber wurde von R. KOCH und seiner Schule stets daran festgehalten, dass jeder spezifische Mikroorganismus für sich allein, ohne jede Mitwirkung eines zweiten, seine Infektionskrankheit auslösen kann. Speziell für Cholera hat R. PFEIFFER[2] dargethan, dass eine Symbiose, oder die Annahme der »diblastischen« Theorie für die Wirkung des Choleravibrio durchaus keine wissenschaftliche Stütze hat.

In der That hat man sich mit dem tieferen Eindringen in das Wesen der Infektionskrankheiten und die ätiologische Rolle, welche den Infektionserregern dabei zukommt, immer mehr davon überzeugt, dass es nicht einen einzigen uns bis jetzt bekannten Infektionserreger giebt, von dem wir mit Sicherheit nachweisen könnten, dass er allein nicht befähigt wäre spontan die betreffende Infektion hervorzurufen, sondern der auf die Mithilfe einer zweiten Species angewiesen wäre.

Selbst nicht der Tetanusbacillus, von dessen Sporen VAILLARD & ROUGET[3] nachgewiesen haben, dass sie in ganz reinem durch Waschung von allem Gifte befreiten Zustande, im Organismus nicht auskeimen und

keinen Tetanus hervorrufen, bedarf der unbedingten Mitwirkung anderer Mikroorganismen, um die Infektion zu vollbringen. Vielmehr bedarf dieser Mikroorganismus wohl gewisser Hilfsmomente zur Auslösung der spontanen Infektion, die in seiner biologischen Eigenart, nur bei Sauerstoffabschluss zu wachsen, begründet sind. Dieses Hilfsmoment können gewisse andere zugleich mit den Tetanussporen in das Gewebe eingedrungene Keime sein, welche durch ihr Wachstum die für den Tetanusbacillus günstigen Veränderungen im Gewebe schaffen (s. Kap. Tetanus), aber es müssen dies nicht Mikroorganismen sein; das gleiche Hilfsmoment ist eine aseptisch subkutan erzeugte Fraktur (Vaillard & Rouget l. c.), oder ein aseptisch erzeugtes Hämatom (Strick[4]). Das Wesentliche, worauf es ankommt, ist, dass die Tetanussporen an ihrer Eingangspforte etwas nekrotisierendes Gewebe vorfinden; ob dies durch andere begleitende Bakterien oder aseptisch auf irgend eine andere Weise zustande kommt, ist gleichgiltig.

Wenn nun auch, wie gesagt, die Mitwirkung einer zweiten Mikroorganismenart zu keiner Infektion mit einem pathogenen Keim nötig ist, so unterliegt es doch keinem Zweifel, dass Bakterienassociationen im infizierten Organismus ungemein häufig vorkommen, ja in den mit der Luft kommunizierenden Körperorganen kommt es überhaupt nicht vor, dass wir den spezifischen Infektionserreger allein, in Reinkultur, jemals antreffen. Immer finden wir diese bei Kulturversuchen aus dem kranken Menschen dann mit anderen »Begleitbakterien« auf unseren Platten vermischt, und es ist oft eine recht schwierige bakteriologische Aufgabe, zu entscheiden, welche Mikroorganismenart als die primäre eigentliche Ursache der Erkrankung und welche als »Begleitbakterien« aufzufassen sind.

Weit häufiger treffen wir nur eine einzige Mikroorganismenart und zwar den spezifischen Infektionserreger, also eine »Reinkultur« im infizierten Organismus in den inneren mit der Luft nicht kommunizierenden Organen und dem Blutgefäßsystem, an Orten, die vor den aus der Luft und Umgebung stammenden Begleitbakterien geschützt sind. Es ist dies ohne weiteres klar, da ja in diese Organe nur wirklich infektiöse Keime gelangen können, nie aber Saprophyten, die aus der Umgebung, der Luft u. s. w. stammen. Der Nachweis von Keimen an diesen Orten intra vitam, in Milz, im Blut, in der Spinalflüssigkeit u. s. f. beweist also unter allen Umständen, dass es sich dabei um infektiöse Mikroorganismen, welche in dem betreffenden Falle eine Rolle spielen, handelt. (Cf. Kap. Wesen der Inf.) Indessen sind die Begleitbakterien, die wir im Organismus treffen, wie wir im weiteren Verlaufe sehen werden, durchaus nicht stets saprophytischer Natur, sondern sehr häufig gesellt sich zu der infektiösen Species, welche die »primäre« Krankheitsursache darstellt, »sekundär« eine zweite infektiöse Art, zumeist Streptokokken, und gerade diese Associationen mehrerer infektiöser Mikroorganismen sind es, welche uns in diesem Kapitel besonders beschäftigen werden. Diese zweite, sekundäre infektiöse Species kann dann ebensogut wie die erste sich im Organismus verbreiten (s. Kap. Wesen der Infektion), so dass wir sie im Blute und inneren Organen vorfinden, ja nicht allzuselten tritt der Fall ein, dass der primäre Infektionsstoff mehr lokalisiert bleibt und die sekundären infektiösen Mikroorganismen sich auf der Blut- und Lymphbahn verbreiten (s. unten). Infolgedessen ist bei Infektionskrankheiten, deren spezifische Erreger wir noch nicht kennen, z. B. Scharlach, Masern, Gelenkrheumatismus, selbst mit dem Nachweise von infektiösen Bakterien, z. B. Streptokokken, von denen wir wissen, dass sie zu den häufigsten

»sekundären« infektiösen Keimen gehören, innerhalb der Blutbahn der Kranken noch durchaus nicht gesagt, dass wir in den dort gefundenen Bakterien die primäre spezifische Krankheitsursache in Händen haben.

Die gegenseitige Einwirkung mehrerer Mikroorganismen-Species wurde zwecks Erklärung der bei der Mischinfektion im Organismus beobachteten Symptome vielfach experimentell studiert. Zunächst beschäftigte sich eine große Reihe von Autoren mit den Einflüssen, welche Mikroorganismen außerhalb des Organismus auf künstlichen Nährböden aufeinander ausüben. Ueber diesen sogenannten »Antagonismus« cf. GOTTSCHLICH (dieses Handbuch, S. 120). Uns interessieren hier diese Einwirkungen vor allem, soweit sie sich im lebenden Organismus abspielen oder soweit hierdurch biologische Veränderungen an den Mikroorganismen in Bezug auf Virulenz zustande kommen, welche für den Infektionsverlauf von Wichtigkeit sind.

Es können nun mehrere Mikroorganismen-Species gleichzeitig durch dieselbe Eingangspforte in den Organismus eindringen; dies bezeichnen wir als **Mischinfektion**, ein Ausdruck, der zuerst von BRIEGER & EHRLICH[5] gebraucht wurde; oder es können mehrere Species zeitlich getrennt, hintereinander eindringen; dies nennen wir **sekundäre Infektion.**

Das Zustandekommen der Mischinfektion ist so zu erklären, dass in dem infizierenden Materiale von vorneherein mehrere infektiöse Species vorhanden waren, wie dies regelmäßig z. B. bei dem unter natürlichen Verhältnissen vorkommenden Tetanusinfektionsstoff der Fall ist, oder dass an der Eingangspforte bereits seit langem pathogene Keime auf der Oberfläche wucherten (Kapitel II), welche nun bei Gelegenheit und unter dem Einflusse des Eindringens einer anderen infektiösen Species gleichzeitig mit in das Gewebe eindringen. Derart ist das Verhalten der mischinfizierenden Streptokokken bei Diphtherie, welche als ständige Bewohner der Rachenhöhle und der Follikel der Tonsillen bei Infektion mit Diphtheriebazillen fast stets mit in das Gewebe eindringen, ein so regelmäßiges Vorkommen, dass BAUMGARTEN[6] bezweifelt, ob es überhaupt Fälle von Diphtherieinfektion ohne gleichzeitiges Eindringen von Streptokokken giebt.

Ebenso finden wir dies sehr häufig bei den gewöhnlichen übrigen pathogenen Bewohnern der mit der Luft kommunizierenden Körperhöhlen und der Körperoberfläche, deren hauptsächlichste Vertreter die Pneumokokken, Staphylokokken, verschiedene zur Klasse des FRIEDLÄNDERschen Bacillus gehörende Kapselbazillen, ferner diphtherieähnliche zur Klasse der Xerosebazillen gehörige Stäbchen und Bacterium coli sind. Alle diese Keime dringen sehr oft anlässlich einer anderen Infektion, so die Pneumokokken zugleich mit den Influenzabazillen in das Lungengewebe, Bact. coli bei Infektionsprozessen des Darmes mit in das Gewebe hinein.

Für das so häufige Zustandekommen von Sekundär-Infektionen kommt vor allem in Betracht, dass durch die lokalen Wirkungen der primären Infektion neue Eintrittspforten für solche Infektionserreger geschaffen wurden, gegenüber denen das unverletzte Schleimhaut- und Hautgewebe ein Hindernis für das Eindringen war. — So erklärt es sich leicht, dass bei allen Infektionen, welche mit ulzerativen und das Integument zerstörenden Prozessen der Gewebe einhergehen, wie Tuberkulose (R. KOCH[7]), Typhus (VINCENT[8] und A. WASSERMANN[9]), Variola, Diphtherie, Dysenterie

(Kruse & Pasquale[10]), Cholera (Lesage & Macaigne[11]) sehr häufig Sekundärinfektionen zustande kommen, indem an den durch die erste Infektion der schützenden Epitheldecke beraubten Stellen nunmehr sekundär andere Infektionserreger eindringen.

Neben diesem Moment aber kommt noch als zweiter wichtiger Faktor hinzu, dass die primäre Infektion einen großen Teil der dem Organismus von Natur aus innewohnenden natürlichen Abwehrkräfte (s. Bd. III) aufgebraucht hat, so dass nunmehr der zweiten gegenüber die normalen baktericiden Kräfte des Körpers ungemein herabgesetzt sind. Zuerst ging dies klar aus der Beobachtung von Brieger und Ehrlich (l. c.) hervor, welche nach Injektion einer durch maligne Oedembazillen verunreinigten Moschuslösung bei einem Typhuskranken die Entwicklung von malignem Oedem beobachteten, während der gesunde Mensch sich gegenüber malignem Oedem sehr resistent verhält. Hier war also das erste sichere wider den Willen der Autoren gewonnene experimentelle Beispiel gegeben, dass eine primäre Infektion, der Typhus, die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegenüber einer zweiten, dem malignen Oedem, verringert. Seitdem wurden ähnliche Beobachtungen sowohl experimentell (s. unten) wie klinisch ungemein oft gemacht, und wir dürfen die »sekundären« Pneumonieen im Verlaufe von Typhus, Masern, Scharlach u. s. w. wohl zum größten Teile hierauf beziehen. So zieht Roger[13] aus seinen Beobachtungen über sekundäre Pneumokokkenaffektionen im Verlaufe von Erysipel ebenfalls den Schluss, »dass das primäre Erysipel dem Pneumococcus, dem gewöhnlichen Bewohner der menschlichen Mundhöhle, ermöglicht den Organismus anzugreifen.« Dass in der That das Eindringen von fremden Zellen die normalen baktericiden Kräfte des Organismus herabsetzt, habe ich quantitativ durch Schütze & Scheller[12] (s. dortselbst auch Litteratur) experimentell nachweisen lassen.

Es bedeutet indessen der Umstand, dass wir in Se- und Exkreten des infektionskranken Menschen bakteriologisch mehrere Species von Mikroorganismen finden, noch nicht den sichern Beweis dafür, dass es sich dabei thatsächlich um eine bestehende Misch- oder Sekundärinfektion handelt.

Denn es können der zweite oder die anderen bakteriologisch neben dem primären Infektionserreger nachgewiesenen Mikroorganismen nur saprophytisch im Sekret oder einem anderen aus der Ernährung ausgeschalteten Nährboden vorhanden sein. Menge[14] unterscheidet demgemäß diesen Fall als Sekretsymbiose von den Fällen, in welchen zwei oder mehrere Infektionserreger thatsächlich in das Gewebe eingedrungen sind, der sog. Infektions- oder Gewebssymbiose. Es kann sich auch Gewebssymbiose mit Sekretsymbiose kombinieren. Der gleichen Ansicht, dass insbesondere für Tuberkulose der bakteriologische Nachweis anderer Bakterienarten als der Tuberkelbazillen im Sputum des Kranken nicht genüge, um mit Sicherheit zu behaupten, dass es sich um eine echte Misch- oder Sekundärinfektion bei dem betr. Falle handle, d. h. dass also die betr. Mikroorganismen wirklich aus dem kranken tuberkulösen Gewebe stammen und nicht etwa einfach im Sekrete wuchernd den Tuberkelbazillen mechanisch beigemengt wurden, begegnen wir in den Arbeiten von Schabad[15], Schröder & Mennes[16], Lannelongue & Achard[17] und in der sehr ausführlichen ersten Publikation von Sata[18]. Schröder & Mennes legen einen besonderen Wert darauf, ob die neben den Tub. Bac. im Sputum gefundenen Mikro-

organismen für Tiere virulent sind oder nicht. In letzterem Falle nehmen sie an, dass es sich um keine echte Gewebsmischinfektion sondern um saprophytische Beimengungen handle. Mit Recht weist dagegen BAUMGARTEN (Bemerkung zum Refer. Jahr.-Ber. 1898) darauf hin, dass von einer Virulenzprüfung für pyogene Mikroorganismen an Tieren kein Rückschluss auf das Verhalten im Menschen zu machen sei (cf. Kap. Wesen der Infektion).

Demgegenüber stehen andere Autoren, insbesondere die Schüler KOCHS, ÇORNET[19], PETRUSCHKY[20 21], C. SPENGLER[22 23], ferner BRIEGER[24] und BRIEGER & NEUFELD[25] sowie R. PFEIFFER[25a] und SATA[26a] in seiner späteren Arbeit auf dem Standpunkte, dass man mittels bakteriologischer Untersuchung des sorgfältigst nach der KOCH-KITASATOschen[26] Methode (cf. Kap. Untersuchungsmethoden) gewaschenen Sputums einen Rückschluss auf etwaige in dem Lungengewebe vorhandene Misch- oder Sekundärinfektion machen könne. SPENGLER (l. c.) drückt sich hierüber in der Art aus, »dass mit ganz wenigen Ausnahmen der bakteriologische Sputumbefund sich als getreues Spiegelbild der Lungeninfektion darstellt«. Ich muss mich auf Grund eigener Untersuchungen und Erfahrungen dem anschließen. In allen Fällen, in welchen ich intra vitam in der Mitte des sorgfältig gewaschenen Sputums außer den Tuberkelbazillen zahlreiche Bakterien einer oder mehrerer anderer Species fand, konnte ich bei lokalen Fällen diese später auch in Schnitten im Lungengewebe nachweisen.

SPENGLER (l. c. No. 23) legt bei der Untersuchungstechnik besonderen Wert darauf, dass nur ein Theil aus der Mitte des Sputumballens, der Sputumkern zur Untersuchung kommt. Dieser wird gewaschen, und falls man in diesem gewaschenen Sputumkerne neben den Tuberkelbazillen noch in großen Mengen Bakterien einer anderen Species findet, welche sich durch Waschen nicht von den Tuberkelbazillen trennen lassen, so ist die Diagnose auf Gewebs-Mischinfektion gesichert. Das Kriterium dieser liegt also nach SPENGLER in der Untrennbarkeit der Tuberkelbazillen und der Sekundärbakterien im Sputumkerne. Die von den T.-B. durch Waschen trennbaren Bakterien, die also aus dem Bronchialsekret z. B. stammen können, und in dem den Lungensputumkern umhüllenden Bronchialsekret sitzen, nennt SPENGLER Begleitbakterien. Die durch sie ausgelöste Infektion, z. B. die chronische Bronchitis der Phthisiker, bezeichnet SPENGLER zum Unterschiede von der echten Misch- und Sekundärinfektion in der Lunge und anderen Organen als Begleitinfektion.

Was nun das **Wesen und den Einfluss der Mischinfektion auf den Organismus angeht,** so haben eine Reihe von Autoren die Einwirkung, welche die gleichzeitige Anwesenheit einer Bakterienart resp. deren Produkte auf eine andere im Organismus befindliche ausübt, experimentell untersucht und sind dabei für eine Reihe von Bakterienassociationen zu dem Resultate gekommen, dass sie für den Organismus günstig sind, indem die eine auf die andere durch Antagonismus entwickelungshemmend wirkt. Für andere Bakterienassociationen wurde dagegen im Gegenteil eine gegenseitige Virulenzsteigerung und damit ein schwererer Verlauf der betreffenden Infektion festgestellt.

Zu der ersten Kategorie, den für den Organismus antagonistischen günstigen Mischinfektionen, gehört nach der Mitteilung von EMMERICH[27] und EMMERICH DI MATTEI[28] die Mischinfektion von Milzbrand mit Erysipelstreptokokken. Die

Autoren infizierten Kaninchen zuerst mit Erysipelstreptokokken, sodann mit Milzbrand; die Tiere blieben am Leben. Emmerich & Mattei glauben, dass die Erysipelstreptokokken nicht nur allein auf den Milzbrand entwicklungshemmend im Organismus wirken, sondern sie sehen die Erysipelstreptokokken als immunisierendes Mittel für alle Infektionen an. Die Resistenz dauert so lange wie Erysipelstreptokokken im Blute kreisen, nach di Mattei 3—10 Tage. Emmerich konnte sogar milzbrandkranke Kaninchen durch intravenöse, nicht aber subkutane Injektion von Erysipelstreptokokken noch heilen.

Zagari[29] dagegen konnte durch vorherige Injektion der Erysipelstreptokokken nur eine Verzögerung des Todes der mit Milzbrand infizierten Kaninchen feststellen, einen heilenden Einfluss der Erysipelstreptokokken auf den Milzbrand, wie Emmerich, überhaupt nicht.

Pawlowsky[30] konnte einen schützenden Einfluss von Erysipelstreptokokken, und ferner von Friedländer'schen Kapselbazillen, Prodigiosus und Staphylococcus auf Milzbrand feststellen, indessen nur, wenn die Milzbrandinfektion der Kaninchen subkutan erfolgte und er gleichzeitig oder kurz nachher eine der obigen Bakterienspecies an den Ort der Milzbrandinjektion einverleibte. Am besten gelangen die Versuche bei Anwendung des Friedländerschen Bacillus. Bei Infektion der Kaninchen mit Milzbrand von der Blutbahn aus konnte ein schützender oder heilender Einfluss seitens der gleichzeitigen Einverleibung der anderen Bakterienarten nicht mit Sicherheit bemerkt werden. Von acht Kaninchen, die gleichzeitig mit Milzbrand und Friedländer'schen Bazillen intravenös infiziert wurden, erlagen sechs der Milzbrandinfektion. Bouchard[31] konnte durch Injektion von lebenden Pyocyaneusbazillen um die subkutane Injektionsstelle nach Milzbrandinfektion bei Kaninchen die Infektion hemmen. Woodhead & Wood[32] erreichten das gleiche mittelst sterilisierter Kulturen von Pyocyaneus, Blagovestschensky[33] konstatierte einen stärkeren Einfluss der lebenden als der sterilisierten Pyocyaneuskultur ebenso wie Bouchard[34]. Die Pyocyaneuskulturen müssen nach Blagovestschensky gleichzeitig oder kurz nachher und an die gleiche Stelle wie die Milzbrandbazillen injiziert werden. Durch Vorbehandlung mit Pyocyaneus konnte kein Schutz gegenüber Anthrax erhalten werden.

Buchner[35] hatte noch bessere Resultate mit der Injektion sterilisierter Kulturen des Friedländer'schen Kapselbacillus auf die Milzbrandinfektion von Kaninchen und Meerschweinchen. Während acht Kontrollthiere innerhalb 48 Stunden dem Milzbrand erlagen, konnte bei 21 Kaninchen, welchen entweder lokal in und um die Milzbrandinfektionsstelle oder auch an anderen Körperstellen sterilisierte Kulturen des Pneumobacillus injiziert wurden, eine Hemmung der Milzbrandinfektion beobachtet werden. In elf Fällen erfolgte Heilung, in den zehn anderen wurde der Tod an Milzbrand um 3—4 Tage verzögert. Aehnlich war das Ergebnis an vier Meerschweinchen. v. Dungern[36] konnte die Buchner'schen Resultate bestätigen und feststellen, dass sterilisierte Pneumobazillenkulturen schwächer hemmend wirken als lebende.

Kostjurin & Krainsky[37] wollen durch Fäulnisprodukte die Milzbrandinfektion günstig beeinflusst haben. Nach Hüppe & Wood[38] gelingt es mittelst subkutaner Injektion von Saprophyten Kaninchen gegen Milzbrand zu immunisieren, Gabritschewsky & Maljutin[39] wollen das gleiche bei Mäusen nach Vorbehandlung mit sterilisierten Cholerakulturen erreicht haben, Pavone[40] mittelst Typhus. Pane[41] will durch seine Experimente eine antagonistische gegenseitige Wirkung von Pneumokokken und Milzbrandbazillen ersehen haben, eine Ansicht, welche Mühlmann[42] nicht theilt.

Metschnikoff[42 a] glaubt, dass gewisse Darmbakterien einen hemmenden Einfluss auf die Cholerainfektion haben, während nach Nencki (Archiv biolog.

de l'Inst. Impérial du Prince d'Oldenbourg, Petersburg) Hefen bei ausgewachsenen Kaninchen konstant bei Verfütterung mit Cholerakulturen Darmcholera hervorrufen, an der diese Tiere in erwachsenem Zustande sonst bei dieser Infektionsweise nie erkranken.

Solles[43] sah bei drei subkutan mit Tuberkelbazillen infizierten Meerschweinchen einen günstigen allgemeinen und lokalen Einfluss seitens Erysipelstreptokokken auf die sich entwickelnde Tuberkulose. Hierher gehören auch die vielfachen Versuche durch Verimpfung von lebenden oder abgetöteten Erysipelstreptokokken, zum Teil auch Mischkulturen von abgetöteten Erysipelstreptokokken und Prodigiosus (Coley) beim Menschen maligne Tumoren zum Schwinden zu bringen (Fehleisen[44] u. a., Spronck[45], Coley[46], Johnson[47], Friedrich[48], Czerny[49] u. a.).

Es wurden indessen bei diesem Verfahren von R. Koch & Petruschky[50], Korff[51], v. Sematzki[52] u. a. so wenig befriedrigende Resultate erhalten, dass dasselbe, ebenso wie das seiner Zeit von Emmerich & Scholl[53] zu dem gleichen Zwecke empfohlene Serum von Tieren, welche mit Erysipelstreptokokken infiziert waren, praktisch kaum mehr angewendet wird.

Der Erysipelstreptococcus hatte überhaupt eine Zeit lang im Hinblick auf angeblich klinisch beobachtete Heilwirkungen seitens eines Erysipels auf andere Infektionen, das Schicksal gegen alle möglichen anderen infektiösen Affektionen beim Menschen in das Feld geführt zu werden, so gegen Lues, geges Lupus u. a. Wir erwähnen diese Thatsachen der Vollständigkeit halber (Cazenave, Bazin, Hebra, Ricord).

Ich habe jahrelang unter vielen anderen zwei Lupuskranke auf der Krankenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten zu behandeln gehabt, welche an habituellem Erysipel litten und bei denen während dieser Zeit über zehn typische Erysipele über die lupöse Haut dahingingen. Ich habe auch nicht den geringsten therapeutischen Effekt hiervon in Bezug auf die lupösen Affektionen gesehen.

Auch die Stoffwechselprodukte des Pyocyaneus wurden am Menschen zur Heilung andersartiger Infektionen angewendet. So von Rumpf[54] gegenüber Typhus abdominalis. Kraus & Buswell[55] sahen indessen keinerlei Erfolg hiervon. Auch dieses Verfahren wird heute wohl kaum mehr angewendet.

Auch die Angabe von Perroncito[56], dass Milzbrandimpfung gegen Tuberkulose schütze, sei nur der Vollständigkeit halber hier angeführt.

Betrachten wir die vorstehenden Versuchsresultate über die günstige Beeinflussung einer Infektion durch eine andersartige, so fallen dieselben zumeist in die Epoche der bakteriologischen Forschung, in welcher die Kenntnisse über den Mechanismus des Unterganges von Infektionserregern im lebenden Organismus und die dabei in Funktion tretenden streng spezifischen Substanzen noch sehr wenig vorgeschritten waren (s. Bd. III). Auch die Erfahrungen über das Tierexperiment mit pathogenen Keimen waren nicht so große und verbreitete wie heute. Es ist uns heute durch die Arbeiten von Issaeff[57] bekannt, dass wir bei Tieren, welche gegenüber einer Infektion von Haus aus eine gewisse Resistenz besitzen, so dass wir, um diese Tiere tödlich zu infizieren, stets beträchtliche Mengen des Infektionsmaterials einbringen müssen, wie Meerschweinchen gegen Cholera und Typhus, Kaninchen gegenüber Milzbrand, diese Resistenz durch die der Infektion vorhergehende oder mit ihr gleichzeitige Injektion aller möglichen Substanzen sehr erhöhen können. So wirken bei Meerschweinchen die vorhergehende oder gleichzeitige

Injektion von steriler Bouillon, Urin, normalem Serum u. s. w. derart resistenzerhöhend, dass die Tiere ein vielfaches Multiplum der tödlichen Dose von Cholera oder Typhus vertragen. Ueber diese Resistenz cf. Bd. III). Auf diese Weise erklärten sich die Schutzwirkungen, die seiner Zeit Gamaleia[58], Klein[59] und Sobernheim[60] durch vorhergehende Injektion aller möglichen Arten von Bakterien gegenüber Cholera erzielt hatten.

In fast allen den vorstehenden Versuchen sind nun entweder Tierarten verwendet worden, welche für die betreffende Infektion einen angeborenen Grad von Resistenz besitzen oder es wurde ein Infektionsmodus gewählt, der unzuverlässige Resultate giebt. Auch fehlen vielfach die Angaben über den Virulenzgrad der verwendeten Kulturen. Kontrollversuche, ob nicht die Injektion indifferenter Substanzen, wie normales Serum u. s. w. den gleichen Einfluss hätten, wurden nicht angestellt. In der That sehen wir, dass Fodor[61] den Milzbrand von Kaninchen auch mittelst subkutaner Injektion von Sodalösung heilen konnte, ohne dass man deshalb wird behaupten wollen, Soda sei eine antagonistische Substanz gegenüber der Milzbrandinfektion. Dementsprechend sah Chor[62] keinerlei hemmenden Einfluss von Soda auf die Milzbrandinfektion bei Kaninchen, sobald er vollvirulente Milzbrandbazillen verwendete. Bei einem Teil der obigen Versuche, bei denen sehr empfängliche Tiere, wie in den Solles'schen Versuchen tuberkulöse Meerschweinchen durch Streptokoken günstig beeinflusst worden sein sollen, liegen offenbare Irrtümer vor, da diese Befunde nie wieder bestätigt wurden. Wir müssen also mit der Annahme einer antagonistischen hemmenden und für den Organismus nützlichen Wirkung einer Bakterienspecies auf eine andere infektiöse im tierischen Organismus sehr vorsichtig sein. Für den Menschen liegt bisher überhaupt nicht eine einzige exakte Beobachtung vor, die uns erlaubte ein solches Factum anzunehmen. So ist auch der günstige Einfluss, den die mischinfizierenden pyogenen Kokken bei dem Milzbrandkarbunkel des Menschen ausüben sollen (Frank), nicht sicher erwiesen. Auch die Angabe, dass gewisse Infektionen andere ausschließen, wie z. B. dass Tuberkulöse immun gegen Typhus seien, entspricht nicht den Thatsachen.

Im Verlaufe des tieferen Eindringens in das Wesen der künstlichen Immunität und des Schutzes gegenüber den Infektionserregern wurde dann auch dieses Arbeitsgebiet von den Autoren fast völlig verlassen. Erst in neuester Zeit haben Emmerich & Löw[63 64] wieder begonnen, allerdings in einer anderen Richtung, die Schutz- und Heilwirkungen experimentell zu untersuchen, welche gewisse Produkte einer Bakterienspecies speziell des Bac. pyocyaneus auf die Infektion mit einer anderen Species auszuüben vermögen. Emmerich & Löw nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, dass die Bakterien bei ihrem Wachstume Enzyme bilden, welche die Bakterien zuerst zu agglutinieren und alsdann abzutöten und aufzulösen vermögen. Diese Bakterienenzyme nennen sie Nukleasen. Die Nukleasen sind nach Emmerich & Löw die Ursache, dass das Wachstum in einer Kultur nach einer gewissen Zeit aufhört und ein Teil der Bakterien zum Absterben und zur Auflösung gelangt. Es giebt Nukleasen, welche nur ihre eigenen Bakterienspecies aufzulösen vermögen, sogenannte konforme Nukleasen, und andererseits giebt es Bakterienarten, welche Enzyme bilden, die nicht nur das Protoplasma der eigenen Art, welches sie erzeugte, sondern auch das fremder Bakterienspecies auflösen können, sogenannte

heteroforme Nukleasen. Das am kräftigsten wirkende der letzteren Kategorie bildet der Bac. pyocyaneus, das von den Autoren als Pyocyanase bezeichnet wird. Auch der Diphtheriebacillus, Typhus, Schweinerotlaufbacillus etc. bilden derartige proteolytische Enzyme, die Diphtherase, Typhase, Erysipelase u. s. f.

Diese Enzyme bilden die Bakterien nach EMMERICH & LÖW nicht nur in künstlichen Kulturen, sondern auch im Organismus, und die künstliche Immunität beruht nach diesen Forschern auf der Bildung konformer Nukleasen im Körper. Ueber diesen Punkt wird ausführlicher in Bd. III gesprochen werden. Hier interessieren uns hauptsächlich die heteroformen Nukleasen, also diejenigen enzymartigen Substanzen von Bakterien, welche nicht nur das eigene, sondern auch das fremde Bakterienprotoplasma auflösen.

Von diesen untersuchten EMMERICH & LÖW am genauesten die schon erwähnte Pyocyanase. Dieselbe wird in der Art hergestellt, dass mehrere Wochen alte flüssige Pyocyaneuskulturen durch BERKEFELDsche Kieselgurfilter filtriert, im Vacuum bei 20—36° auf $^1/_{10}$ Volumen konzentriert und 10—12 Stunden dialysiert werden. Durch Alkohol wird sodann aus der dialysierten Flüssigkeit die Pyocyanase gefällt, welche leicht wasserlöslich ist.

Die Pyocyanase ist ein proteolytisches Enzym, welches außerhalb des Organismus Milzbrand-, Typhus- und Diphtheriebazillen, sowie auch Fibrin und Eiereiweiß aufzulösen vermag. Auch im Organismus behält nach EMMERICH & LÖW die Pyocyanase ihre bakterientötende und auflösende Kraft. Man kann nach Angabe der genannten Forscher milzbrandkranke Kaninchen mittels Injektionen von Pyocyanase heilen, indem die Pyocyanase die Milzbrandbazillen im Organismus auflöst. Auch Diphtheriegift zerstörend wirkt nach EMMERICH & LÖW die Pyocyanase, so dass es ihnen gelang, diphtherievergiftete Meerschweinchen damit zu heilen.

Zur Immunisierung gesunder Tiere gegenüber einer nachfolgenden Milzbrand- oder Diphtherieinfektion genügt die Pyocyanase allein nicht, da sie zum größten Teile im Körper zerstört oder ausgeschieden wird. Dieselbe muss, um im Organismus längere Zeit bleiben und kreisen zu können, nach EMMERICH & LÖW mit einem Eiweißkörper des Tieres, mit dem Serum oder Organeiweiß, eine hochmolekulare Verbindung eingehen. Diese Verbindung nennen die genannten Autoren Nuklease-, resp. Pyocyanase-Immunproteïdin. Die Autoren konnten diese Verbindung außerhalb des Organismus herstellen, indem sie Pyocyanaselösung mit frischem Rinderblut, welchem 0,3% Natriumoxalat und 0,4% Aetzkali zugesetzt wurden, 6—8 Stunden bei 37° digerierten.

Später verwendeten EMMERICH & LÖW zur Immunproteïdinbereitung statt des Blutes frische Milz, welche in sterilisierter Fleischhackmaschine fein zerteilt zu 3—5 g auf je 100 cc filtrierter, im Vacuum auf $^1/_{10}$ Vol. konzentrierter und dyalisierter Pyocyaneuskultur zugesetzt wurde, statt des Aetzkalis wurden hierbei 0,3% kohlensauren Kalis zugegeben. Das Präparat wird durch Zusatz von 0,2% Trikresol haltbar gemacht. Das Nukleasen-Immun-Proteïdin lässt sich ebenfalls durch die zehnfache Menge Alkohols fällen, vorteilhaft ist es, vor der Füllung 1% Dextrin zuzufügen.

Diese Pyocyanase-Immun-Proteïdinlösung heilt nicht nur nach EMMERICH & LÖW, sondern immunisiert auch gegenüber Milzbrand, Typhus und Diphtherie. Der Impfschutz hält mehrere Wochen an.

Die Pyocyanase ist sehr hitzebeständig, selbst mehrstündiges Erhitzen bei Siedetemperatur setzt ihre Wirksamkeit nicht herab, weshalb Dietrich[65] und Klimoff[66] bezweifeln, dass die baktericiden Wirkungen derselben durch ein bakteriolytisches Enzym bedingt seien, vielmehr glaubt Dietrich dieselben als osmotische Wirkung erklären zu müssen. Demgegenüber halten Emmerich, Löw & Korschun[67] an der Enzymnatur der Pyocyanase fest. Vaerst[68] bestätigte die Versuche von Emmerich & Löw betreffs der Heilwirkung der Pyocyanase und der immunisierenden Wirkung des Pyocyanase-Immunproteïdins gegenüber Milzbrand bei Kaninchen, indessen ist erst eine zu kurze Zeit seit den betreffenden Publikationen verflossen, um bereits ein endgiltiges Urteil über die dabei in Frage kommenden Punkte abgeben zu können. Jedenfalls sind, wie wir aus den bisher berichteten Versuchen ersehen, die in den Tierexperimenten vorhandenen Umstände, unter welchen wir von gewissen Bakterienassociationen oder bestimmten Bakterienprodukten einen günstigen Einfluss auf den Verlauf von experimentellen Infektionen ersehen, so verschieden von den bei den spontanen Infektionen beim Menschen beobachteten, dass ein Rückschluss in keiner Art erlaubt ist.

Während wir, wie schon oben erwähnt, keine einzige Infektionskrankheit beim Menschen kennen, bei welcher eine andersartige Bakterienassociation in nachweisbarer Weise einen günstigen Einfluss ausübt, ist es im Gegensatze hierzu leicht zu zeigen und eines der häufigsten Vorkommnisse, dass eine Misch- oder Sekundärinfektion einen schwereren Infektionsverlauf bedingt. Bei der großen Mehrzahl der verschiedenen Infektionskrankheiten können wir in einzelnen Fällen Sekundär- und Mischinfektionen beobachten; einzelne Arten, wie Diphtherie, Tuberkulose, Pest, Pocken, Scharlach neigen ganz besonders dazu und ausnahmslos ist dann in diesen Fällen der Krankheitsverlauf ein schwerer. Die Art und der Verlauf der Associationen von Mikroorganismen, welche wir bei Infektionen beobachten, ist ungemein vielfältig. Wir können hierfür im großen und ganzen die von Babes & Cornil[69] aufgestellten Kategorieen beibehalten:

1. Association verschiedener Varietäten derselben Bakterienspecies (z. B. Staphylococc. aur. und alb.).

2. Konstante Association zweier verschiedener Bakterienarten (z. B. Diphtheriebazillen und Streptokokken, Tetanus und Eiterbakterien).

3. Association gleichartig pathogener Arten (z. B. bei Wundinfektionen, Streptokokken und mehrere Staphylokokkenarten, Streptokokken mit Diplokokken, A. Baginsky[73] l. c.).

4. Association verschiedener Infektionserreger, hauptsächlich septischer Bakterien mit anderen Infektionserregern (z. B. Streptokokken mit Typhus, Cholera, Tuberkulose, Pocken, Pest, Scharlach, Masern oder auch nichtseptischer, wie Influenzabazillen, Pneumokokken, Friedländersche Bazillen mit Tuberkelbazillen oder Pneumokokken mit Influenzabazillen).

5. Association eines pathogenen mit einem für gewöhnlich unschädlichen Mikroorganismus (z. B. bei manchen Arten von Gangrän Streptokokken mit gewissen anaëroben Fäulnisbakterien, ferner bei der gangränösen Diphtherie Diphtheriebazillen mit anaëroben Fäulnisbakterien, das gleiche scheint nach den Untersuchungen von Freymuth & Petruschky[70] bei Noma vorzuliegen. Ferner die Mischinfektion des Kreibohmschen Bacillus crassus sputigenes, sowie von Pseudodiphtheriebazillen mit Tuberkelbazillen, wie diese von Ehret[71] und Schütz[72] als nicht allzuseltenes Vorkommnis beschrieben wurde. Weiterhin die Asso-

ciationen von Proteus und Streptokokken, wie sie A. BAGINSKY[73] beschrieb, sowie Streptokokken und Staphylokokken mit Pyocyaneus.

6. Association von Bakterien mit Parasiten, welche keine Bakterien sind, z. B. Tuberkulose mit Aspergillus fumigatus, Dysenteriebazillen mit Amöben (KRUSE & PASQUALE[74]). Dabei kommen sehr häufig Kombinationen dieser Hauptkategorieen unter einander vor, so dass nicht nur zwei, sondern noch mehr Arten zusammen im Organismus auftreten, z. B. Tuberkelbazillen, Influenzabazillen und Streptokokken (PETRUSCHKY l. c.). So beschreibt A. BAGINSKY (l. c.) einen Fall, in dem gleichzeitig Masern, akute Miliartuberkulose und allgemeine Sepsis, infolge sekundärer Infektion mit Streptokokken vorlag. — Ich selbst habe auf der Krankenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten einen Fall von Typhus bei puerperaler Sepsis und mit sekundärer Influenzapneumonie beobachtet. Bei der betreffenden Patientin konnten intra vitam Streptokokken im Blut, Typhusbazillen im Stuhl und Influenzabazillen im Sputum nachgewiesen werden. Es ist daher bei der großen Mannigfaltigkeit eine erschöpfende Aufzählung der in praxi zur Beobachtung kommenden und möglichen Misch- und Sekundärinfektionen nicht zu geben.

7. Associationen von verschiedenen Protozoën, z. B. die gleichzeitige Infektion mit den Parasiten der Febris tropica und der Tertiana.

Bezüglich der Verbreitung im Organismus seitens der die Bakterienassociation zusammensetzenden Bakterienarten können wir folgende Hauptgruppen unterscheiden.

1. Bakterienassociationen bei welchen die verschiedenen Arten lokalisiert bleiben, z. B. Tuberkelbazillen und pyogene Bakterien beim Leichentuberkel.

2. Bakterienassociationen, bei welchen die primäre und sekundären Species sich im Organismus verbreiten (metastatische Mischinfektion, MENGE l. c.) z. B. Typhusbazillen und Streptokokken bei posttyphösen Eiterungen, Tuberkelbazillen und Streptokokken, Diphtheriebazillen und Streptokokken, Pneumokokken und Streptokokken, Pestbazillen und Streptokokken u. s. w. Derartige Fälle zeigen stets schweren Verlauf. So werden pleuritische Exsudate, in welchen gleichzeitig mehrere Bakterienspecies nachzuweisen sind, fast ausnahmslos eitrig, falls dabei anaërobe Arten beteiligt sind, sogar jauchig.

3. Bakterienassociationen, bei welchen die primäre Art lokalisiert bleibt, die sekundären dagegen fortschreitende Verbreitung zeigen. Derartiges sehen wir im sogenannten Choleratyphoïd, das eine sekundäre Infektion des Cholerakranken mit septischen Mikroorganismen darstellt. So konnte PERETZ[75] durch Milzpunktion intra vitam bei Choleratyphoïd pyogene Kokken in der Milz nachweisen. Ferner sehen wir dieses häufig bei den sekundären septischen Affektionen, welche sich an Infektionskrankheiten anschließen, wie bei Masern, Scharlach, Typhus, Pocken, Diphtherie, Pest u. s. f., indem die ursprüngliche primäre Infektion zum Stillstande und zur Abheilung gelangt, die sekundär eingedrungenen Mikroorganismen, am häufigsten Streptokokken aber sich weiter im Organismus verbreiten, so dass nun das ursprüngliche Krankheitsbild vollständig verändert und in ein rein septisches umgewandelt wird. Bei solchen Fällen finden wir dann in den Komplikationen und Metastasen, die sich im Anschlusse an die primäre Krankheit zeigen, nicht die primären Krankheitserreger z. B. bei posttyphösen oder postdiphtherischen Eiterungen nicht den Typhusbacillus, oder Diphtheriebacillus, sondern ausschließlich die misch- resp. sekundärinfizierenden Bakterien, zumeist Streptokokken, welche sich im Organis-

mus verbreitet haben, und die Ursache der Metastasen und Komplikationen wurden. Dass indessen in sehr vielen Fällen auch die primären und die sekundären Bakterienarten gemeinschaftlich sich verbreiten, so dass wir alsdann Typhusbazillen, Diphtherie- und Pestbazillen u. s. f. und pyogene Kokken gleichzeitig in den metastatischen Herden finden, ist bereits soeben erwähnt worden.

Auch bei der krupösen Pneumonie können wir häufig feststellen, dass die eigentlichen Erreger, die Pneumokokken, in der Lunge verbleiben, während die mischinfizierenden Bakterien, zumeist Streptokokken, sich verbreiten, so dass wir in den Komplikationen, z. B. pleuritischen und perikarditischen Exsudaten, Meningitiden häufig nicht Pneumokokken, sondern nur Streptokokken, im primären Lungenherde dagegen beide Arten nachweisen können. So konnte ich unter 24 genau bakteriologisch untersuchten metapneumonischen pleuritischen Exsudaten in 9 Fällen ausschließlich Streptokokken im Exsudate nachweisen. Das gleiche berichtet R. Pfeiffer[76] von den mischinfizierenden Bakterien bei Influenza. So konnte R. Pfeiffer unter drei nach Influenzapneumonie aufgetretenen Pleuraempyemen einmal die Influenzabazillen, welche massenhaft in der Lunge vorhanden waren, im pleuritischen Exsudate nachweisen, während in den beiden anderen Fällen je einmal der Fränkel-Weichselbaumsche Diplococcus und Streptococcus in Reinkultur gefunden wurden. In diesen beiden Fällen war demnach die sekundäre Infektion weiter geschritten. In einem anderem Falle von Komplikation bei Influenza, Otitis media und Meningitis, fand R. Pfeiffer im otitischen Eiter Influenzabazillen und Pneumokokken gemischt, im meningitischen Exsudate dagegen nur die Pneumokokken. Hier waren also bis zu einem gewissen Grade beide Arten, die primären Influenzabazillen und die sekundären Pneumokokken metastasiert, dann aber letztere allein.

Ebenso ist bei Tuberkulose bisweilen eine weitere Verallgemeinerung der sekundären Streptokokken oder anderer mischinfizierender Bakterien als der Tuberkelbazillen im Organismus zu konstatieren. Petruschky (l. c.) berichtet über derartige Fälle, bei welchen post mortem eine allgemeine Streptokokkenseptikämie bei nicht generalisierter Tuberkulose gefunden wurde. Auch intra vitam konnte Petruschky bei Phthisikern Streptokokken im Blute nachweisen. Spengler (l. c.) berichtet über einen Fall von Tuberkulose mit Streptokokken-Mischinfektion, bei welchem eine Peritonitis exsudativa auftrat. In dem Exsudate konnten nur Streptokokken nachgewiesen werden.

Michaelis & Meyer[77] fanden unter 10 positiven Blutbefunden bei lebenden Phthisikern sechsmal Staphylokokken, einmal Streptokokken.

Sie glauben, dass die meisten Phthisiker, bei welchen die Ehrlichsche Diazoreaktion im Urin positiv ausfällt, an einer allgemeinen Misch- oder Sekundärinfektion leiden. Jakowski[78] hat bei neun im hektischen Stadium befindlichen Phthisikern intra vitam im Blute Bakterien nachgewiesen und zwar fünfmal Staphylokokken, zweimal Staphylokokken und Streptokokken, zweimal Streptokokken allein.

Auch Hewelke[79], Krause[80] und viele spätere Autoren hatten positive Resultate bei ihren Untersuchungen des Blutes hochfiebernder Phthisiker auf sekundäre Bakterien.

Mit Recht weisen indessen Hewelke (l. c.) und Kühnau[81] auf die Bedeutung der Methodik der Blutentnahme (cf. Kap. Untersuchungsmethoden) für die Zuverlässigkeit der bei solchen Untersuchungen gefundenen Resultate hin.

Weitaus die zuverlässigsten Resultate ergiebt die direkte Venenpunktion. Die Petruschkysche Blutentnahme mittels sterilen Schröpfkopfes dürfte nur in den Händen sehr geübter Untersucher einwandsfreie Befunde liefern, da bei ihr zu leicht saprophytisch auf der Haut lebende Mikroorganismen, besonders Staphylokokken, von der Hautwunde her sich dem Blute beimengen können.

Ganz zu verwerfen ist die Blutentnahme zwecks kultureller Untersuchung durch einfachen Hauteinstich. Hewelke (l. c,) hatte unter 27 Fällen, in welchen er das Blut durch Hauteinstich gewann, 14 mal positive Resultate, in den gleichen 27 Fällen dagegen nur dreimal, als die Blutentnahme durch direkte Venenpunktion geschah. Daher ist den Untersuchungsergebnissen, bei welchen nicht mit einwandsfreier Methodik gearbeitet wurde und bei welchen dann, wie es in der Regel heißt, »Staphylokokken verschiedener Art«, im Blute kulturell gefunden wurden, irgend ein beweisender Wert nicht beizulegen. Denn besonders Staphylokokken sind, wie erwähnt, die regelmäßigen Bewohner der Hautoberfläche, seitens der Streptokokken ist dies weit weniger der Fall.

Auch die Influenzabazillen, welche zu Zeiten von Influenzaepidemieen neben den Streptokokken und Pneumokokken eine der häufigsten und verderblichsten Sekundärinfektionen bei Tuberkulösen bilden (R. Pfeiffer, Petruschky, C. Spengler l. c.), entfalten bisweilen ein solches Wachstum bei Tuberkulösen, dass hinter ihren Wirkungen die primäre Tuberkulose völlig zurücktritt. Man findet alsdann bei der Obduktion weit ausgedehnte pneumonische Infiltrate mit Reinkulturen von Influenzabazillen im Exsudate und Gewebe der Lungen. Mit Recht drückt sich R. Pfeiffer (l. c.) bezüglich solcher Fälle dahin aus, dass dies Tuberkulöse sind, die an ihrer Influenza gestorben sind.

Ebenso treten bei Diphtherie sehr häufig im Verlaufe der Krankheit die Misch- und Sekundärinfektionen, vornehmlich Streptokokken und anaërobe Fäulnisbakterien mit toxischen Wirkungen, vollkommen in den Vordergrund (Frosch[82]).

Baumgarten[83] legt den Misch- und Sekundärinfektionen bei gewissen Infektionskrankheiten, wie Diphtherie, Pocken, Typhus, sogar eine regelmäßige Wirksamkeit beim Zustandekommen der bei diesen Infektionen zur Beobachtung kommenden typischen Gewebsveränderungen bei, indem er annimmt, dass die Bildung der Pseudomembranen bei Diphtherie, die Darmulzerationen oder Eiterungen bei Typhus (cf. Kap. Typhusbacillus Bd. II), die Suppuration der Pockenpusteln stets nur unter der Mitwirkung der sekundären Mikroorganismen zustande kommen könne.

4. Bakterienassociationen, bei welchen die primäre Art sich verbreitet, die misch- und sekundär infizierenden Species dagegen lokalisiert bleiben.

Dies ist die am häufigsten zu beobachtende Kategorie. Bei allen Infektionskrankheiten finden wir, sobald entzündliche und ulzerative Veränderungen sich an Stellen des Körpers befinden, die mit der Luft kommunizieren, wie schon oben erwähnt, neben den primären Infektionserregern stets noch andere Bakterienarten, so in den typhösen Darmulzerationen Streptokokken, Bact. coli und andere, bei den meisten Fällen von Influenza neben Influenzabazillen, Pneumokokken und Streptokokken, um einige Beispiele anzuführen. Der gewöhnliche Verlauf ist dann derart, dass die primären Infektionserreger allein sich weiter verbreiten, die übrigen Arten aber lokalisiert bleiben, oder doch eine weniger ausge-

breitete Verbreitung zeigen. Auch bei Tuberkulose ist der häufigste Befund, welchen man bei Schnittuntersuchungen von Cavernenwandungen erheben kann, der, dass die sekundären Bakterien nur eine Strecke weit vom Kavernenrande her in das Gewebe eingedrungen sind.

Die allgemeine metastatische oder gar septikämische Verbreitung der Misch- und Sekundärinfektionen, von der sub 2 und 3 gesprochen wurde, stellt demnach wohl stets eine mögliche Gefahr, aber glücklicherweise immerhin die Ausnahme bei den so häufig in praxi zur Beobachtung kommenden Misch- und Sekundärinfektionen vor. Stets sind dieses dann allerschwerst verlaufende Fälle, bei denen man zumeist in die Lage kommt, die intra vitam gestellte bakteriologische Diagnose in Autopsia bestätigen zu können.

Was die Häufigkeit der einzelnen Mikroorganismen-Associationen angeht, so ist bereits aus dem oben Gesagten zu entnehmen, dass wir zumeist pyogene Kokken und unter diesen wiederum die Streptokokken als häufigste Misch- und Sekundärinfektion bei allen möglichen Infektionskrankheiten antreffen. Nach dem übereinstimmenden Urteil aller Autoren (Cornet[84], Petruschky, Spengler l. c., Vincent[85]), ist die begleitende Streptokokkeninfektion auch stets weit gefährlicher und ungünstiger für den Verlauf, als diejenige mit anderen pyogenen Mikroorganismen z. B. Staphylokokken.

Nächst diesen Bakterienarten treffen wir am häufigsten Pneumokokken, sowie Bacterium coli-Arten, ferner zur Gruppe der Friedländerschen Bazillen gehörigen Kapselbazillen, letztere besonders bei Infektionen des Nasenrachenraumes, sowie zu Zeiten von Influenzaepidemieen Influenzabazillen als Ursache der Misch- und Sekundärinfektion.

In seltenen Fällen können, wie leicht erklärlich, alle möglichen anderen Associationen zustande kommen. So berichtet Danielssen[86] und nach ihm viele andere Autoren über das gleichzeitige Vorkommen von Lepra und Tuberkulose, weiterhin treten zu puerperalen Streptokokkenaffektionen nicht allzu selten sekundär echte durch den Löfflerschen Diphtheriebacillus verursachte diphtherische Wundinfektionen sowie anaërobe Bakterien hinzu, so dass das Bild der gangräneszierenden Wunddiphtherie entsteht, während, wie erinnerlich, das Verhalten bei der gemeinen Diphtherie ein umgekehrtes ist, indem hier sekundär zu den Diphtheriebazillen Streptokokken und anaërobe Bakterien sich zugesellen. Nach den Beobachtungen Slawyks[87] auf der Heubnerschen Kinderklinik kommen ferner relativ häufig Misch- und Sekundärinfektionen von echten Diphtheriebazillen bei Masern und seltener bei Scharlach vor.

Ebenso können zu Influenzabazillen bei ausgebreiteten nicht in Resolution übergehenden Influenzapneumonieen sekundär Tuberkelbazillen hinzukommen, so dass eine käsige Pneumonie entsteht (R. Pfeiffer l. c.)

Kurz, alle beobachteten und möglichen Mikroorganismen-Associationen sind im Rahmen dieses Kapitels überhaupt nicht völlig zu erschöpfen. Für jüngere und nicht genügend erfahrene Bakteriologen möchte ich indessen nochmals hier auf die Gefahr aufmerksam machen, welche die mischinfizierenden und sekundären oder die einfach in den Sekreten saprophytisch lebenden Bakterien bei Infektionskrankheiten, deren spezifische Erreger uns noch unbekannt sind, wie bei den akuten Exanthemen, Syphilis, Gelenkrheumatismus u. s. w. bei der Suche nach den Erregern dieser Affektionen bieten. — Besonders die Anfängern nicht so bekannten

Saprophyten wie die zur Klasse der Xerose und Pseudodiphtheriebazillen gehörigen Bakterien sowie die Smegmabazillen, welche man in allen möglichen pathologischen aber auch normalen Se- und Exkreten schmarotzend finden kann, sind schon häufig als spezifische Erreger angesehen worden.

Wie wir aus den bisherigen Beobachtungen über Misch- und Sekundärinfektionen beim Menschen ersehen haben, können wir diesen schädliche Wirkungen auf den Verlauf einer Infektion zuerkennen, worauf bereits EHRLICH im Jahre 1882 aufmerksam machte (Char. Ann. VII. Jahrg., S. 223). Diese können auf die mannigfachste Art zustande kommen, worüber vielfach experimentell gearbeitet wurde.

Vor allem kann durch die Bakterienassociation die Virulenz gegenseitig gesteigert werden.

So zeigte MONTI[88], dass die gleichzeitige Einverleibung von sterilisierten Proteuskulturen die Virulenz von Pneumo-, Strepto- und Staphylokokken erhöht. Nach RONKALI[89] sollen Bakterien auf tetanusgifthaltigen Nährböden gezüchtet an Virulenz stark zunehmen. Nach FESSLER[90] sollen lebende Prodigiosuskulturen virulenzsteigernd auf Streptokokken wirken, das gleiche zeigten für Streptokokken und andere pyogene Mikroorganismen durch die Kombination mit verschiedenen Arten lebender Eiterungserreger und Saprophyten GRAWITZ[91] und TROMBETTA[92]. Ebenso wird nach PANE[93] und MÜHLMANN[94] die Virulenz von Pneumokokken durch gleichzeitige Verimpfung mit Milzbrand, nach MOSNY[95] auch durch Association mit Staphylokokken im Tierexperimente erhöht. Sehr eingehende experimentelle Untersuchungen liegen über den virulenzsteigernden Einfluss der Association von Streptokokken und Diphtheriebazillen vor.

So zeigten ROUX & YERSIN[96], dass bei der gleichzeitigen Injektion von Streptokokken und einer abgeschwächten für sich allein nicht mehr tödlichen Diphtheriekultur die Meerschweinchen rasch an Diphtherie zu Grunde gingen. Sie schließen daraus, dass die Streptokokken einen erhöhenden Einfluss auf die Virulenz der Diphtheriebazillen ausüben. Zum gleichen Schlusse gelangen SCHNEIDER[97], FUNCK[98] und spätere Autoren. BARBIER[99] schreibt auf Grund seiner Tierexperimente der Mischinfektion zwischen Streptokokken und Diphtheriebazillen eine ausschlaggebende Bedeutung für die Ausdehnung der Pseudomembranen zu, zu den gleichen Ergebnissen gelangt HILBERT[100]. Einen abweichenden Standpunkt nimmt v. DUNGERN[100a] ein, indem er bei der Association zwischen Diphtheriebazillen und Streptokokken nicht die Virulenz der ersteren, wohl aber die der letzteren gesteigert findet.

Bezüglich des Einflusses mischinfizierender Bakterien auf Tuberkelbazillen teilen BAUMGARTEN[101] und PAWLOWSKY[102] mit, dass die gleichzeitige Einverleibung von Eiterbakterien den Verlauf der experimentell erzeugten Tuberkulose akuter gestaltet.

Das gleiche erzielt nach VINCENT[103] die Kombination von Streptokokken mit Typhus bei Experimenten an Kaninchen. A. WASSERMANN[104] dagegen konnte sich bei seinen Experimenten an Meerschweinchen nicht von einem virulenzsteigernden Einfluss der Streptokokken auf Typhusbazillen überzeugen, vielmehr sieht er die Ursache des schwereren Verlaufes bei Mischinfektion von Streptokokken und Typhus in einer direkten Summierung der beiden Schädlichkeiten. — Nach METSCHNIKOFF (l. c.) wirkt eine dem Bact. coli ähnliche Bakterienart, sowie Sarcina ventriculi wachstumsbegünstigend auf Cholera, während andere Bakterien (s. oben) hemmend wirken. Auch SANARELLI[105], BLACHSTEIN & ZUMFT[106], AGRO[107], LEVY & THOMAS[108] ziehen aus ihren Experimenten den Schluss, dass Mischinfektionen mit Bakt. coli und anderen

Bakterien, LEVY & THOMAS mit Proteus die Virulenz von Typhus und Cholera steigern.

Besonders eingehend wurde experimentell der Einfluss geprüft, welchen die gleichzeitige Anwesenheit von anderen Bakterien, Staphylokokken, Prodigiosus und anderen Saprophyten auf die Wirksamkeit von anaëroben Infektionserregern ausübt. So konnten Vaillard & Rouget (l. c., s. oben) zeigen, dass durch Waschen vollständig giftfreie Tetanussporen überhaupt keinen Tetanus erzeugen, wohl aber wenn sie zugleich mit anderen aëroben Keimen, wie dies bei den natürlichen Infektionen mit tetanussporenhaltigem Materiale immer der Fall ist, in den Körper gelangen.

Auch für malignes Oedem und Rauschbrand konnte experimentell eine Begünstigung der Infektiosität durch gleichzeitig beigemischte aërobe Saprophyten gezeigt werden (ROGER[109], PENZO[110], BESSON[111]). Nach PASTEUR haben dabei die mischinfizierenden aëroben Arten die Rolle inne, dass sie durch Aufzehren des Sauerstoffes den anaëroben Arten günstige Lebens- und Vermehrungsbedingungen schaffen, nach KEDROWSKI[112], aber sollen daneben die mischinfizierenden aëroben Bakterien bei ihrer Vermehrung eine besondere Substanz ausscheiden, auf Kosten deren das Wachstum der Anaëroben vor sich geht.

Wir ersehen sonach aus den vorstehenden Versuchen, dass infolge Bakterienassociation die Virulenz von Infektionserregern, wenigstens im Tierexperimente gesteigert werden kann (cf. die Arbeit FUNCK's über Dipht.-Streptok.-Mischinfektionen). Damit stimmen auch manche Beobachtungen am Menschen überein, die wir bei Misch- oder beim Eintritt von Sekundärinfektionen machen können. — So tritt bei Tuberkulösen, völlig im Einklange mit den oben erwähnten Tierexperimenten von BAUMGARTEN, im Anschlusse und unter dem Einflusse einer Sekundärinfektion, gewöhnlich eine mehr oder minder beträchtliche frische und vermehrte Aussaat neuer Tuberkelknötchen auf.

Indessen ist dieser indirekte Weg, d. h. die Virulenzsteigerung des primären Infektionsstoffes nicht die einzige und nicht einmal die wichtigste Ursache der deletären Wirkung von Misch- und Sekundärinfektionen beim Menschen. Vielmehr ist die Wirkung der Misch- und Sekundärinfektion in den schwereren Fällen vor allem die, dass sich neben einer Infektion bei dem gleichen Individuum nunmehr eine unabhängig einhergehende zweite, oder falls es sich um eine multiple Misch- oder Secundärinfektion handelt, sogar noch eine dritte entwickelt. Dabei können allerdings durch die kombinierte Wirkung der Infektionserreger Störungen im Organismus auftreten, zu denen jede einzelne Art für sich allein nicht befähigt ist, ein Punkt, auf welchen PÉSINA & HOUL[114] besonderes Gewicht legen. Dies ist ganz besonders wichtig bei solchen Infektionskrankheiten, die wir durch spezifische (cf. Kapitel „Spezifizität") Mittel therapeutisch bekämpfen wollen, worauf für die Behandlung der Tuberkulose mittels Tuberkulins vornehmlich R. KOCH und seine Schüler hingewiesen haben. — Es ist ohne weiteres einleuchtend, dass ein aus Tuberkelbazillen gewonnenes Präparat nur auf eine durch Tuberkelbazillen hervorgerufene Infektion, nicht aber auf die neben dieser einhergehenden heterologen Infektionen wirken kann. Dasselbe gilt für das Diphtherieserum, welches ebenfalls nur Produkte der Diphtheriebazillen, niemals aber die Misch- und Sekundärinfektionen, Streptokokken, anaërobe Bakterien irgendwie in ihrer Thätigkeit im Organismus beeinflussen kann.

Durch das Hinzukommen einer zweiten oder bisweilen auch dritten Infektion wird das Krankheitsbild infolge der Summierung und Kombination der Wirkungen der einzelnen Infektionserreger ein neues*). Am eingehensten hat diese Punkte für die Misch- und Sekundärinfektion bei Lungentuberkulose Ortner[136] im Weichselbaumschen Institute untersucht. Ortner kommt auf Grund dieser Untersuchungen zu dem Schlusse, dass die Lungenphthise durch die kombinierte Aktion verschiedener Krankheitserreger, der Tuberkelbazillen einerseits, der Pneumonie — und Eiterkokken andererseits zustande kommt. Die in den phthisischen Lungen stets vorhandenen exsudativen pneumonischen Herde sind nach diesem Autor immer die Folge der misch- und sekundärinfizierenden Bakterien, vor allem von Diplokokken, welche Ortner Micrococcus pneumoniae nennt. „Man muss" nach Ortner „in der tuberkulös affizierten Lunge zweierlei pathologische Prozesse auseinanderhalten, jene der Bildung von Tuberkeln und jene der Entwicklung pneumonischer Prozesse. Beide sind ätiologisch von einander verschieden. Denn die bei Lungentuberkulose so häufig vorkommenden pneumonischen Prozesse sind Produkte der Thätigkeit der misch- und sekundärinfizierenden Bakterien, die Tuberkeln jener des Tuberkelbacillus." A. Fränkel[115] dagegen möchte die Bedeutung der sekundären Mikroorganismen bei Lungentuberkulose auf besondere Formen von pneumonischen Herden bei Phthisikern einschränken, bei welchen das Exsudat, zum Unterschiede von den durch den Tuberkelbacillus hervorgebrachten, reichliche Eiterzellen einschließt. Den Uebergang von Streptokokken in das Blut bei tuberkulösen Sekundärinfektionen (s. oben) hält Fränkel für sehr selten; er glaubt, dass das hektische Fieber „die Streptokokken-Curve", bei Phthise durch Resorption von toxischen Produkten der Streptokokken hervorgebracht werde.

Besonders schön tritt dieses Nebeneinanderhergehen von Tuberkulose und Mischinfektion in einem Falle von gemischt tuberkulös eitriger Meningitis hervor, den Pésina & Horl[114] anführen. Es fanden sich neben dem Tuberkelbacillus in dem meningitischen Eiter der Diplococcus lanceolatus; und zwar überwogen an der Basis die Tuberkelbazillen, an der Konvexität die Diplokokken, also entsprechend den biologischen Eigenschaften, die wir von jedem einzelnen dieser Infektionserreger kennen.

Auch für andere Infektionskrankheiten, als die Tuberkulose, wurde auf dieses unabhängige Nebeneinandergehen der sekundären Infektion als Hauptursache für die im Verlaufe der Mischinfektion auftretende Erschwerung des Krankheitsverlaufes hingewiesen. So bei den im Verlaufe von Typhus abdominalis bisweilen auftretenden schweren sekundären Infektionen mit Streptokokken von A. Wassermann (l. c.). Durch die Hinzuaddierung des den Streptokokken eigentümlichen Krankheitsbildes zu dem primären bekommt dieses alsdann den Ausdruck des »septischen«, bei Tuberkulose sehr häufig den des sogen. »hektischen«. Ja, wie schon oben erwähnt, kann das sekundäre Bild vollkommen in den Vordergrund treten, während die primäre Infektion zum Stillstand gelangt oder sogar völlig abgeheilt ist, sodass die betr. Individuen nur mehr an ihrer Misch- und Sekundär-

*) Nicht in allen Fällen muss indessen eine Sekundärinfektion besondere klinische Symptome, bei Tuberkulose z. B. Fieber, machen. — Diese Fälle bezeichnet C. Spengler (l. c.) als »passive Mischinfektion« im Gegensatze zur »aktiven«, die sich stets in einem Einflusse auf das Krankheitsbild bei Tuberkulose äußert.

infektion leiden und nicht allzuselten daran zu Grunde gehen. Es sind dies die Fälle, die wir nicht allzuselten nach schweren Infektionen von Scarlatina, Typhus, Diphtherie, Pest u. a. m. unter den Erscheinungen der Sepsis sterben sehen, und bei denen wir sodann im Blute und allen Organen massenhaft Streptokokken, von den primären Krankheitserregern aber nichts mehr finden.

Die Dauer der Misch- und Sekundärinfektionen kann, besonders bei Tuberkulose eine sehr lange sein. So sind Fälle beschrieben worden, und ich selbst habe solche beobachtet, in denen bei Phthisikern die sekundär infizierenden Influenzabazillen über ein Jahr lang stets im Kavernensputum nachgewiesen werden konnten. Andererseits indessen sind eine große Anzahl gut beobachteter Fälle von Tuberkulose bekannt, (Spengler l. c. Zeitschrift f. Hyg.), bei welchen eine vorher sicher nachgewiesene Sekundärinfektion wieder schwand.

Litteratur.

[1] Buchner, Dtsch. Vierteljahrs-Schr. f. öffentl. Ges.-Pfl., Bd. XXV, 1893. — [2] R. Pfeiffer, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 16. — [3] Vaillard & Rouget, Ann. Pasteur, 1892. — [4] Strick, Inaug.-Diss., Bern 1898. — [5] Brieger & Ehrlich, Berl. klin. Woch., 1880. — [6] Baumgarten, Bem. zu Refer. üb. Méry, Jahr.-Ber., 1897. — [7] R. Koch, Aetiologie der Tuberkulose, Mitt. a. d. Kais. Ges. A., Bd. 2. — [8] Vincent, Bulletin méd., 1892. — [9] A. Wassermann, Char. Ann., Bd. 19. — [10] Kruse & Pasquale, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 16. — [11] Lesage & Macaigne, Ann. Pasteur, 1893. — [12] Schütze & Scheller, Ztschr. f. Hyg. uud Inf., 1901. — [13] Roger, Rev. de méd., 1895. — [14] Menge, Ref. nach Baumgarten, Jahr.-Ber. 1897, S. 156. — [15] Schabad, Ztschr. f. klin. Med., 1897. — [16] Schröder & Mennes, Ueb. die Mischinf. bei der chron. Lungentub., Bonn 1898. — [17] Lannelongue & Achard, Rev. de la Tuberc., 1896. — [18] Sata, Beitr. zur pathol. Anat. u. s. f., 1899. — [19] Cornet, Wien. med. Woch., 1892. — [20] Petruschky, D. med. Woch., 1893. — [21] Ders., Char. Ann., Bd. 17 u. 18. — [22] C. Spengler, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 18. — [23] Ders., Zur Diagn. geschlossener Lungentub., der Secund. Inf. bei Tub. u. s. w., Davos 1900 und Centr. f. Bakt., Bd. 30, 1901. — [24] Brieger, Berl. klin. Woch. 13, 1900. — [25] Brieger & Neufeld, D. med. Woch., 1900. — [25a] R. Pfeiffer, Kongr. z. Bekämpfung d. Tuberk., Berlin 1899. — [26] Kitasato, Ztschr. f. Hyg. und Inf., 1892. — [26a] Sata, Ztschr. f. Tub. u. Heilstättenwesen, 1901. — [27] Emmerich, Naturforscher-Vers., Berlin 1886. — [28] Emmerich & Mattei, Fortschr. d. Med., 1887. — [29] Zagari, Giorn. Intern. d. sc. med., 1887. — [30] Pawlowsky, Virch. Arch., Bd. 108. — [31] Bouchard, C. r. Acad. d. sc., 108. — [32] Woodhead & Wood, C. r. Acad. d. sc., 109. — [33] Blagovestschensky, Ann. Pasteur, 1890. — [34] Bouchard, Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes, Paris 1890. — [35] Buchner, Berl. klin. Wochenschr., 1890. — [36] v. Dungern, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 18. — [37] Kostjurin & Krainsky, Centr. f. Bakt., Bd. 10. — [38] Hüppe & Wood, Berl. klin. Woch., 1889. — [39] Gabritschewsky & Maljutin, Centr. f. Bakt., Bd. 13, 1893. — [40] Pavone, Giorn. Intern. d. sc. med., 1887. — [41] Pane, Berl. klin. Woch., 1894. — [42] Mühlmann, Centr. f. Bakt., Bd. 15. — [42a] Metschnikoff, Ann. Pasteur, 1894. — [43] Solles, ref. nach Baumgarten, Jahresber., 1886. — [44] Fehleisen, Aetiologie des Erysipels, 1885. — [45] Spronck, Ann. Pasteur, 1892. — [46] Coley, Ref. Centr. f. Bakt., Bd. 16. — [47] Johnson, Ref. Centr. f. med. Wiss., 1895. — [48] Friedrich, Berl. klin. Woch., 1895. — [49] Czerny, Münch. med. Woch., 1895. — [50] Koch & Petruschky, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 23. — [51] Korff, Wien. med. Woch., 1897. — [52] Sematzki, Centr. f. allg. Path., Bd. 8. — [53] Emmerich & Scholl, D. med. Woch., 1895. — [54] Rumpf, ebd., 1893. — [55] Kraus & Busweil, Wien. klin. Woch., 1894. — [56] Perroncito, Centr. f. Bakt., Bd. 11. — [57] Isaeff, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 16. — [58] Gamaleia, Ann. Past., 1888. — [59] Klein, Centr. f. Bakt., Bd. 13. — [60] Sobernheim, Hygien. Rundschau, 1893. — [61] v. Fodor, Centr. f. Bakt., Bd. 10. — [62] Chor, Ann. Pasteur. 1891. — [63] Emmerich & Löw, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 31. — [64] Dies., ebd., Bd. 36, 1901. — [65] Dietrich, ebd., 1901. — [66] Klimoff, zit. nach Centr. f. Bakt., Bd. 31, 1902, S. 2. — [67] Emmerich, Löw & Korschun, Centr. f. Bakt., 1902. — [68] Vaerst, ebd., Bd. 31, 1902. — [69] Babes & Cornil, Verh. des X. internat. Kongr., Berlin. — [70] Freymuth & Petruschky, D. med. Woch., 1898. — [71] Ehret, Münch. med. Woch., 1897. — [72] Schütz, Berl. klin. Woch., 1898. — [73] A. Baginsky, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 28. — [74] Kruse &

PASQUALE, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 16. — [75] PERETZ, Bolnitschaja gaseta Botkine, 1895. — [76] R. PFEIFFER, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 13. — [77] MICHAELIS & MEYER, Char. Ann., 1897. — [78] JAKOWSKI, Centr. f. Bakt., Bd. 14. — [79] HEWELKE, Ref. Centr. f. Bakt., Bd. 19. — [80] KRAUS, Ztschr. f. Heilk., Bd. 17. — [81] KÜHNAU, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 25. — [82] FROSCH, ebd., Bd. 13. — [83] BAUMGARTEN, zit. nach Baumgarten, Jahresber. — [84] CORNET, Tuberkulose in Nothnagels spec. Path. u. Ther. — [85] VINCENT, Ann. Pasteur, 1893. — [86] DANIELSSEN, Bericht über Leprahospital, 1886. — [87] SLAWYK, D. med. Woch., 1898. — [88] MONTI, Atti d. R. Acad. dei Linc., 1889. — [89] RONCALI, Ann. de l'Inst. igien. Roma, 1893. — [90] FESSLER, Klin. exper. Stud. über chir. Inf., München 1891. — [91] GRAWITZ, Virch. Arch., Bd. 108. — [92] TROMBETTA, Centr. f. Bakt., Bd. 12. — [93] PANE, Rif. med., 1894. — [94] MÜHLMANN, Centr. f. Bakt., Bd. 15. — [95] MOSNY, Sem. méd., 1895. — [96] ROUX & YERSIN, Ann. Pasteur, 1891. — [97] SCHREIDER, Centr. f. Bakt., Bd. 12. — [98] FUNCK, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 17. — [99] BARBIER, Arch. de méd. exp., 1891. — [100] HILBERT, Verh. d. Kongr. f. inn. Med., 1898. — [100a] v. DUNGERN, Zieglers Beitr. allg. Path. u. s. w., Bd. 21. — [101] BAUMGARTEN, Centralbl. f. inn. Med., 1884. — [102] PAWLOWSKY, Ann. Pasteur, 1889. — [103] VINCENT, ebd., Bd. VII. — [104] A. WASSERMANN, Char. Ann., Bd. 19. — [105] SANARELLI, Ann. Pasteur, 1894. — [106] BLACHSTEIN & ZUMFT, Arch. Petersb. Inst. f. exp. Med., Bd. 2. — [107] AGRÒ, Ann. de Inst. Hygien., Roma 1895. — [108] LEVY & THOMAS, Arch. f. exp. Pharm. und Path., Bd. 35. — [109] ROGER, C. R. soc. Biol., 1889. — [110] PENZO, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10. — [111] BESSON, Ann. Pasteur, 1895. — [112] KEDROWSKI, Ztschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 20. — [113] ORTNER, Die Lungentuberkulose als Mischinfektion, Wien 1893. — [114] PÉSINA & HORL, Internat. klin. Rundschau, 1894. — [115] A. FRÄNKEL, Berl. klin. Woch., 1898.

VI.

Infektion und allgemeine Reaktion.

Von

Dr. Ferdinand Blumenthal,

Privatdozent in Berlin.

Das Gebiet der Infektion und allgemeinen Reaktion ist ein so umfassendes, dass es tief eingreift in die Darstellung der allgemeinen pathologischen Anatomie, der pathologischen Chemie und die Lehre von der Biologie der Bakterien. In dem mir gegebenen Rahmen ist eine erschöpfende Behandlung des Themas nicht möglich, auch an dieser Stelle nicht nötig, da die einzelnen Veränderungen im Organismus, welche durch die Infektion gesetzt werden, sowie die einzelnen reaktiven Vorgänge ausführlich in den hierfür bestimmten Kapiteln beschrieben werden. — Meine Aufgabe habe ich deshalb so aufgefasst, alle diese getrennt beschriebenen Vorgänge in Kürze zusammenfassen und ihre Beziehungen zur klinischen Medizin zu beleuchten, so dass das Kapitel Infektion und allgemeine Reaktion zwar nicht alle Fragen und diese erschöpfend, so doch als einheitliches Ganze vom Standpunkt der klinischdn Medizin behandelt. Die einzelnen Fragen werden in den entsprechenden Kapiteln dieses Buches eingehend besprochen werden.

Das Eindringen von Infektionskeimen oder deren Stoffwechselprodukten in den Organismus erzeugt Veränderungen, welche in der verschiedensten Weise auftreten können. Es sind dies Veränderungen pathalogisch-anatomischer oder chemischer Natur, welche in den Zellen und Säften hervorgerufen werden. In diesen Veränderungen erblicken wir das Wesen der Infektion und in dem Kampfe, welchen die Zellen des Organismus gegen die Infektionserreger beginnen, in dem Widerstand, den sie leisten, um die Wirkungen der toxischen Erzeugnisse abzuschwächen und zu vernichten, die Reaktion des Körpers auf den Infektionsprozess.

Die reaktiven Vorgänge im Organismus sind teils allgemeiner Natur, d. h. es treten dabei Erscheinungen zu Tage, welche bei den verschiedensten Infektionen immer dieselben sind, teils sind sie spezifisch, indem sie sich nur an die Infektion bestimmter Mikroorganismen anschließen, d. h. es erfolgen ganz bestimmte reaktive Prozesse auf das Eindringen ganz bestimmter Mikroorganismen.

Die Art der Reaktion des Organismus ist nun nicht bloß abhängig von der Intensität des Wachstums der Krankheitserreger oder der Menge der Gifte, welche sie bildete, sondern es ist von großer Bedeutung, an

welchem Orte die Infektion stattfindet; ob es sich um eine Infektion in einem lebenswichtigen Organe handelt, oder um eine solche, die sich über den ganzen Körper verbreitet; ob in der Nähe des giftempfindlichen Centrums oder in dessen Entfernung. So sehen wir ganz intensive Erysipele ohne jedes Fieber verlaufen, während in anderen Fällen sehr hohe Grade von Temperaturerhöhung beobachtet werden. In beiden Fällen sind es dieselben Streptokokken, welche wir aus dem Krankheitsherd züchten, und selbst an den gezüchteten Streptokokken vermögen wir kaum einen Unterschied zu entdecken in dem Grade der Virulenz derselben.

Aber die klinische Beobachtung hat gerade beim Erysipel gelehrt, dass für die Entstehung des Fiebers der Sitz des Prozesses eine große Rolle spielen kann. Erysipele an den Extremitäten sind häufig fieberlos, Gesichtserysipele machen in den weitaus meisten Fällen nur ein mäßiges Fieber zwischen 38° und 39°, aber die Kopferysipele gehen fast stets einher mit den höchsten Temperaturen über 40°. Es wäre also verfehlt zu behaupten, das Erysipel verliefe immer in einer ganz bestimmten Weise oder habe eine bestimmte Temperaturkurve. Woher kommt dies nun? Es ist leicht zu begreifen, dass ein Erysipel an den Extremitäten weniger Fieber erzeugt, als ein solches auf der behaarten Kopfhaut, wenn wir annehmen, dass das Fieber hervorgerufen wird durch einen toxischen Reiz des Wärmecentrums (Aronsohn-Sachsscher Fieberstich). Es werden die toxischen Produkte, welche an den Extremitäten durch die Erysipelkokken gebildet werden, durch die Körperflüssigkeit verdünnt, bis sie zu den fiebererregenden Zentren gelangen; dagegen kommen die von der Kopfhaut resorbierten Toxine in konzentrierter Form zu den Meningen und dem Cerebrum. Hinzugefügt muss noch werden, dass eine Entzündung der Kopfhaut eine weitaus größere Störung für die Zirkulation im Gehirn bedeutet, als eine Entzündung an den Extremitäten.

Auch bei anderen Erkrankungen, wie z. B. bei der Tuberkulose, sehen wir, dass sie bald mit höherem Fieber vergesellschaftet ist, bald aber ganz fieberlos verläuft. Nicht der Ort allein der Infektion ist hier das Ausschlaggebende, nicht die anatomische Ausdehnung des Prozesses, da es nicht selten vorkommt, dass von zwei Phthisikern mit gleich großen Kavernen, gleich virulenten Tuberkelbazillen, der eine ein hohes Fieber zeigt, der andre dagegen nicht. Hier kann es nicht der Tuberkelbacillus sein, der das Fieber hervorruft, sondern es müssen andere fiebererregende Mikroorganismen — Staphylokokken und Streptokokken — sich zu dem Tuberkelbacillus hinzugesellen, damit das Fieber zustande kommt. Das Fieber kann also der Ausdruck sein einer Mischinfektion. Damit ist aber nicht gesagt, dass jede Mischinfektion Fieber hervorruft. Es kann sogar das Hinzukommen eines an und für sich pathogenen Mikroben zu einem zweiten ebenfalls pathogenen etwas Günstiges bedeuten. So wissen wir aus den Untersuchungen von Emmerich[17], dass die gleichzeitige Impfung von Erysipelkokken die Wirkung der Milzbrandbazillen abschwächt, ja er konnte sogar durch intravenöse Einspritzung von Erysipelkokken ausgebrochenen Milzbrand, der allerdings durch wenig virulente Kulturen bedingt war, heilen. Den gleichen Effekt erzielte Bouchard[6] durch Pyocyaneusinjektion und Buchner[7] durch sterilisierte Kulturen des Friedländerschen Bacillus. Ferner hat man in den Hefekulturen ganz im allgemeinen Antagonisten gegen verschiedene Bakterien erkannt, so gegen Staphylokokken bei Furunculosis,

gegen Gonokokken bei der Urethritis (Th. Landau). Es ist nicht ausgeschlossen, dass dies auf der durch die Hefenukleïnsäure hervorgerufene überaus starke Hyperleukocytose beruht. In neuester Zeit hat Bienstock[5] darauf aufmerksam gemacht, dass eine so schwer zu erklärende Thatsache, wie die, dass Milch so selten stinkende Fäulnis eingeht, zum großen Teil auf der antagonistischen Wirkung der aëroben Proteus vulgaris, des Friedländerschen, des Milchsäurebacillus gegenüber den Anaërobien beruht. Eine befriedigende Erklärung für diesen Antagonismus und seine Wirkung giebt es bisher nicht. Vielleicht handelt es sich um eine Veränderung des Nährbodens durch einen Mikroben, so dass der andere nun nicht mehr seine Lebensäußerungen, so weit diese für den Organismus pathogen sind, ausüben kann.

Nun entsteht die Frage, welche Bakterienprodukte sind es, die das Fieber hervorrufen, denn dass die lebenden Bakterien hierzu nicht in das Cerebrum oder in die Meningen zu geraten brauchen, dürfte unbestritten sein.

Gar nicht selten finden wir nach Einverleibung von Toxinen eine Temperaturerniedrigung eintreten, statt einer Temperaturerhöhung, und wir erfahren aus den Untersuchungen von Courmont & Pehu[12] dass z. B. Intoxikationen mit Tetanusgift bei der einen Tierart — Kaninchen — meist Temperaturerniedrigung und bei der anderen Tierart — z. B. Hund und Ziege — Temperaturerhöhungen hervorbringen. Es sind also nicht alle empfänglichen Tierarten in ihrer Reaktion auf die Vergiftung gleich von Natur ausgestattet. Ja selbst bei derselben Tierart kann die Reaktion in Bezug auf das Fieber bei Vergiftungen eine völlig verschiedene sein. So tritt beim Menschen meist nach der Vergiftung mit Medikamenten eine Temperaturerniedrigung ein, z. B. nach Salicylsäure, aber dieselbe Substanz kann auch, in den Organismus gebracht, hohes Fieber hervorrufen. Die Reaktion ist also auch bei derselben Tierart in hohem Grade abhängig von dem Zustand des tierischen Organismus selbst, was wir als Disposition bezeichnen. Bei kleineren Tieren zeigt sich dies allerdings weniger, als bei hochorganisierten, wo ausser der Körperkonstitution die Psyche eine nicht zu unterschätzende Rolle für die Reaktionskraft des Organismus spielt.

Man hat sich darüber gestritten, welcher Natur die fiebererregende Substanz ist, da die gewöhnlichen Stoffwechselprodukte der Bakterien, das Phenol, Indol u. s. w. fast stets Temperaturerniedrigung bei den gewöhnlichen Laboratoriumstieren machen.

Es zeigte sich bald, dass ein Teil der fiebererregenden Stoffe in den Bakterienleibern selbst vorhanden ist. So hat Buchner[7] in den Bakterienleibern des Staphylococc. aureus Stoffe gefunden, die eine starke fiebererregende Wirkung aufweisen. Auch Robert Koch hat in dem Tuberkulin aus den Tuberkelbazillen einen Eiweißkörper dargestellt, welcher ebenso wie das Malleïn Milzbrandbazillengift) Fieber hervorruft. Das Tuberkulin hat aber die interessante Eigenschaft, fast ausschließlich bei den Tuberkulösen die Temperaturerhöhung zu machen, wohl deshalb, weil nur bei diesen ein reaktionsfähiger Herd vorhanden ist.

Ein besonderes Interesse beansprucht das von Centanni[15] aus flüssigem peptonlosen Nährboden dargestellte Pyrotoxin, dass er aus Pneumo-, Staphylo- und Streptokokken gewonnen hat, sowie aus den Milzbrand-, Tetanus-, Typhus-, Diphtherie-, Cholera-, Tuberkelbazillen. Alle diese dargestellten, mit dem Namen Pyrotoxin bezeichneten Körper sind dadurch charakterisiert, dass sie Fieber erregen, und zwar folgt erst ein

Stadium der Temperaturerniedrigung, wobei die Temperatur um $1^1/_2{}^0$ heruntergeht; dann folgt eine Temperaturerhöhung bis auf 41,5°, die aber schon nach 2 Stunden ihre Höhe erreicht hat. Aber nicht bloß Fieber folgt nach der Einspritzung von Pyrotoxin, sondern auch Diarrhöen, Beschleunigung der Herzaktion, Dyspnoë, Benommenheit u. s. w.

Wir sehen also, dass das Fieber eine sehr verschiedene Bedeutung haben kann. Es kann 1) das Vorhandensein von bestimmten fiebererregenden Mikroorganismen (Kokken) anzeigen, 2) der Ausdruck einer chemischen Intoxikation sein, die bei der Infektion allerdings von der Lebensthätigkeit der Mikroorganismen ausgeht (Toxine), 3) durch Resorption an sich nicht pathogener Mikroorganismen, von Saprophyten, entstehen, welche mechanisch in lebenswichtige Organe gelangen und so zu Parasiten unseres Körpers werden. Den ersten Fall, d. h. Fieber durch Anwesenheit z. B. von Strepto- und Staphylokokken, sehen wir bei Erysipel, Tuberkulose, Phlegmone, Abszess, Sepsis, Pyämie. Den zweiten Fall bei Tetanus, wo für uns die Höhe der Temperatur ein Zeichen abgiebt für die Intensität der Intoxikation, so dass die Kliniker den Satz aufstellen konnten: je höher das Fieber, desto schlechter die Prognose. Der dritte Fall liegt z. B. vor, wenn wir sehen, wie ferner auch bei Karkinomen, wenn sie ulzerieren oder zu verjauchen beginnen, häufig Fieber auftreten. Hier ist also das Fieber ein Zeichen dafür, dass irgendwelche fiebererregenden Bazillen sich im Tumor angesiedelt haben, oder wenn die Gifte der saprophytischen Darmbakterien bei Darmgeschwüren resorbiert werden oder diese selbst beim Durchbruch in das Peritoneum.

In ihrem Verhalten beim Erzeugen von Fieber unterscheiden sich nun die Bakterien noch dadurch von einander, dass sie nicht etwa alle in derselben Weise ein mehr oder weniger intensives Fieber machen, sondern dass sie oder ihre Stoffwechselprodukte in dem Organismus ganz bestimmte Reaktionen hervorrufen, welche auf die Fieberkurve einen Einfluss haben und dieselbe zu einer höchst mannigfaltigen gestalten können.

Hierbei ist von Interesse, dass in der Regel die Morgentemperaturen etwas niedriger sind als die Abendtemperaturen, was sicherlich von der darniederliegenden Nahrungsaufnahme in der Nacht, vielleicht auch von der Belichtung, dem Schlaf u. s. w. abhängt. In der Regel pflegen die Morgentemperaturen um 1° hinter den Abendtemperaturen zurückzubleiben oder besser noch hinter der Nachmittagstemperatur um 4—6 Uhr, um welche Zeit der fiebernde Mensch in der Regel die höchste Temperatur anzeigt. Wir nennen eine Fieberkurve, welche so gestaltet ist, dass bei ihr die Morgentemperaturen nicht wesentlich niedriger sind als die abendlichen, eine Continua.

Dieses kontinuierliche Fieber sehen wir auf der Höhe des Typhus, Scharlach, Masern, Pneumonie und den meisten anderen Infektionen. Wenn hingegen die Morgentemperatur sehr erheblich heruntergeht unter die Abendtemperatur, um dann wieder gegen Abend auf die alte Höhe anzusteigen, so nennen wir dieses Fieber ein remittierendes. Das remittierende Fieber ist am häufigsten bei septischen und pyämischen Prozessen. Das remittierende Fieber dürfte so zustande kommen, dass der Organismus bei seiner Reaktion die Infektionserreger und Gifte derselben für eine gewisse Zeit in ihrer Thätigkeit lähmt und dass dann von diesen Infektionserregern ein neuer Vorstoß erfolgt oder eine gewisse Menge Gifte neugebildet wird, welche die Krankheitserscheinungen neu

aufflackern lässt. Bei der Pyämie und auch beim Erysipel dürfte eine solche Fieberkurve offenbaren, dass der Prozess sprungweise vorwärtsgeht. Das remittierende Fieber ist also nichts weiter, als eine sich täglich wiederholende Pseudokrise.

Ganz besonders charakteristisch ist das intermittierende*) Fieber für die Malaria. — Hier unterscheiden wir eine Kurve, bei der diese Remissionen täglich vor sich gehen — eine Quotidiana; bei der zwischen jedem Fieberanstieg ein freier Tag liegt — eine Tertiana: und eine solche mit 2 fieberfreien Tagen — eine Quartana. Früher glaubte man, dass es derselbe Malariaerreger sei, der hier, je nachdem er mehr oder weniger virulent war, die verschiedenen Formen des fieberhaften Verlaufs hervorrief. Heute wissen wir durch die Untersuchungen, in erster Linie von R. Koch und italienischen Forschern[29], dass es verschiedene Formen von Plasmodien sind, welchen die verschiedene Fieberkurve zukommt. Der Typus des Fiebers ist also abhängig von der Art als auch von der Virulenz der Parasiten, bedingt durch die damit im Zusammenhang stehende Produktion von Giften, die spezifisch auch in ihrer Wirkung auf das Fiebercentrum sind.

Wir haben vorhin bemerkt, dass in der Regel morgens eine niedrigere Temperatur ist als am Abend. Wir kennen aber auch ein Fieber, in welchem das Umgekehrte der Fall ist. Wir nennen dieses Fieber »Hektisches Fieber«. Diese Fieberkurve kommt besonders häufig vor bei der progredienten, mit Mischinfektion gepaarten Tuberkulose. Eine Erklärung hierfür vermag ich nicht zu geben.

Sind bei der Continua die Differenzen zwischen Morgen- und Abendtemperaturen etwas größer als 1°, so nennen wir diese eine Febris subcontinua. Bei der Malaria kann man sich das Abwechseln zwischen hohen Temperaturen und den Remissionen so vorstellen, dass in der Fieberperiode eine gewisse Zahl ausgereifter Plasmodien absterben. Es bedarf nun erst der Reife einer neuen Generation, bis dass dieselbe ihre schädlichen Eigenschaften entfalten kann. Aehnlich ist es beim Erysipel und bei der Sepsis. Bei ersterem sehen wir gelegentlich den Typus einer Quotidiana. Das ist so aufzufassen, dass der alte Prozess zum Stillstand gekommen ist und nun immer wieder neue Streptokokken, die inzwischen herangereift sind, ihre Thätigkeit beginnen. Bei der Sepsis geraten plötzlich neue Massen von Keimen und Giften ins Blut.

Häufig wird das Fieber eingeleitet durch einen Schüttelfrost, welcher für eine Anzahl von Erkrankungen charakteristisch ist, so z. B. für Pneumonie, Scharlach und Sepsis. Beim Scharlach pflegt sich dann noch Erbrechen hinzuzugesellen. Als Ursache des Schüttelfrostes müssen wir einen Spasmus der Hautgefäße ansprechen, hervorgerufen durch die toxischen Produkte der Mikroben, und das Erbrechen fassen wir ebenfalls als Intoxikation auf, bedingt durch die Einwirkung der Toxine auf die nervösen Zentren.

Wir haben bei der Tuberkulose gesehen, dass das Fieber zum Teil ein Zeichen der Mischinfektion ist. Aber wir haben auch bei rein tuberkulösen Prozessen Fieber, das demnach durch den Tuberkelbacillus selbst bedingt ist (A. Fraenkel).

---

*) Intermittierendes Fieber ist eine Abart des remittierenden, wobei gewöhnlich mehrere fieberfreie Tage dazwischenliegen.

Während die unkomplizierten Fälle von Diphtherie meist mit mäßigem Fieber verlaufen, ist es die septische Diphtherie, welche hohes Fieber macht. Auch hier haben wir, wie bei der Tuberkulose, den Grund des hohen Fiebers in der Streptokokkeninvasion zu suchen. Bisher haben wir das Fieber bei der Infektion nur abhängig von den Mikroorganismen gesehen. Bei der Pneumonie ist das Ausbleiben des Fiebers, was wir bei der Alterspneumonie beobachten, als Ausdruck der mangelhaften Reaktionsfähigkeit des Organismus anzusehen, dessen Funktionen schon zu sehr darniederliegen. Ein gleiches Ausbleiben der fieberhaften Erregung gewahrt man bei schweren Fällen von Tuberkulose. In diesen Fällen ist bereits die Reaktionsfähigkeit der giftempfindlichen Gewebe erloschen. In dem Fieber sehen wir also nicht bloß einen Reizzustand des infizierten oder vergifteten Organismus, sondern zugleich auch eine kräftige Reaktion desselben. So haben z. B. LOEWY & RICHTER[37] durch den Sachs-Aronsohnschen Fieberstich und dadurch erzeugte Temperaturerhöhung Schutzwirkungen gegen Pneumokokken und Schweinerotlauf hervorgebracht. Das Fieber ist also eine Abwehrerscheinung von seiten des Organismus.

Für die einzelne Infektion ist nun nicht nur der Verlauf des Fiebers, sondern auch die Art, in welcher die Fieberkurve zur Norm zurückkehrt, charakteristisch. Gewöhnlich geschieht das so, dass die Temperaturen abends und morgens innerhalb von mehreren Tagen allmählich herunter und zur Norm zurückgehen. Diesen Zustand bezeichnen wir als »Lysis«. Dagegen giebt es Fälle, in denen ganz plötzlich innerhalb von wenigen Stunden das Fieber zur Norm, ja unter dieselbe herabfällt, was wir als »Krisis« bezeichnen. Wir können uns den plötzlichen Abfall der Temperatur so erklären, dass der Organismus während des Fiebers eine große Fülle von Schutzstoffen irgendwo gegen die Infektionserreger fabriziert, die dann mit einem Male zur Wirkung gelangen, während bei der Lysis ein solcher Vorgang allmählich stattfindet. Diejenige Krankheit, bei der sich der Umschwung zur Heilung am deutlichsten und schnellsten vollzieht, ist die Pneumonie. Bei dieser haben zuerst die Gebrüder KLEMPERER[26] auf der v. Leydenschen Klinik das Auftreten von Schutzstoffen nach der Krisis festgestellt und M. WASSERMANN hat sich auf derselben Klinik mit der Frage der Herkunft und der Natur dieser Schutzstoffe beschäftigt. M. WASSERMANN[48] fand erstens nirgends im gesunden Kaninchen Schutzstoffe gegen die Pneumokokken vorgebildet, dagegen fand er sie im kranken Tier und besonders in der Rekonvaleszenz. Daraus geht hervor, dass diese Schutzstoffe sich erst durch die Infektion bilden. In Bezug auf den Ort der Bildung zeigte M. WASSERMANN, dass in erster Linie das Knochenmark die Stätte der Bildung der Schutzkörper ist, was für die Choleraschutzkörper bereits von PFEIFER & MARX nachgewiesen war. Sehr geringen Schutz gewährte auch die Milz, etwas größeren die Thymus. Im Blutserum fand er während des Fiebers fast keine Schutzwirkung, dagegen sehr starke in der Rekonvaleszenz. Daraus geht hervor, dass während des Fiebers sich besonders in dem Knochenmark Schutzstoffe bilden, die kurz vor der Krisis in das Blut geraten und dieselbe hervorbringen. So können wir während der Krisis und nach derselben sofort die stark spezifisch bactericide Kraft des Blutes konstatieren. Ist das Hineindringen von den Schutzkörpern aus dem Knochenmark kein genügend großes, so tritt nur Pseudokrisis auf. Das Schicksal des Pneumonikers würde also nach M. WASSERMANN sich nicht in seiner Lunge, sondern im

Knochenmark abspielen. Einen ähnlichen Vorgang haben uns die Arbeiten von PFEIFFER & MARX[43] und A. WASSERMANN[47] gezeigt. Bei der Cholera und beim Typhus entstehen die spezifischen Schutzstoffe, welche den Heilungsprozess herbeiführen helfen, in erster Linie in der Milz. In der Milz beginnt also während der Erkrankung die Bildung der spezifischen Heilkörper, die dann allmählich in das Blut abgegeben werden und einen lytischen Heilungsvorgang erzeugen, während bei der Pneumonie diese Schutzstoffe gleich in so großer Menge in das Blut und dadurch in die Lungen geraten, dass Krisis eintritt. Auch bei der Cholera und dem Typhus ist es also nicht das erkrankte Organ, das die Schutzstoffe bereitet, sondern ein anscheinend von den Bazillen in keiner Weise affiziertes.

Bei der Rinderpest fand R. KOCH[30] in der Galle gefallener Tiere Schutzstoffe gegen diese Krankheit. Es ist also hier die Leber das Organ, in dem die spezifisch baktericiden Körper sich bilden, und welches einen wesentlichen Anteil hat an dem Ausgange der Krankheit.

Bei Betrachtung der Vorgänge bei der Krisis und Lysis fragen wir uns natürlich, welches sind die Mittel, die den Organismus zur Gesundung führen; was sind das für Schutzstoffe, welche da entstehen und wie wirken sie!? Ehe wir aber diese Frage erledigen können, müssen wir uns mit den Einrichtungen beschäftigen, die der Organismus in seinem Innern besitzt, um sich der Infektion und Intoxikation zu erwehren. Die Einrichtungen dazu sind zu einem Teil bereits fix und fertig vorgebildet, zum anderen Teil hingegen entstehen sie aber erst als Reaktion auf die Infektion. Diejenigen, welche bereits vorgebildet sind, sind nicht spezifischer Natur, d. h. es sind Schutzstoffe, welche die verschiedensten, ja alle Infektionserreger zu beeinträchtigen imstande sind, wobei natürlich ein Unterschied ist zwischen der Intensität, mit der sie die einzelnen Bakterien beeinflussten. Wenn wir z. B. in der Salzsäure des Magens einen Schutz haben, welcher die in den Magen eindringenden Mikroben abtöten kann, so wirkt die Salzsäure keineswegs gleich auf alle Infektionserreger. Sie kann beispielsweise dem Bacterium coli weniger anhaben als dem Bacillus der asiatischen Cholera, weil das Bacterium coli Säure besser verträgt als der Bacillus der asiatischen Cholera. Zu diesen Abwehrmitteln, die in Thätigkeit geraten, wenn Infektionserreger hineinkommen, gehört auch das die Bronchien bekleidende Flimmerepithel, das die Bakterien wieder hinausflimmert und uns vor Pneumonie schützt. Diese Einrichtungen, auf deren Funktionieren unsere augenblickliche Widerstandsfähigkeit (Disposition) beruht, müssen uns jetzt um so wichtiger erscheinen, als die Lehre von der Ubiquität zahlreicher pathogener Mikroben weitere Ausdehnung gewinnt. So hat BEHRING die früher von SCHAUZ aufgestellte Meinung von der Ubiquität der Diphtheriebazillen als festen Grundsatz vertreten, so dass die Gefahr einer Infektion weniger abhängig ist von dem Zustand der uns stets bedrohenden Diphtheriebazillen, als von dem Funktionieren unserer Abwehreinrichtungen. Auch bei der Entstehung der Pneumonie ist weniger wichtig der Zustand, in dem sich der unsere Mundhöhle stets bewohnende Pneumococcus Fraenkel befindet, als das Flimmerepithel der Bronchien. Wird dieses durch eine plötzliche Abkühlung (Luftzug, kaltes Bad) gelähmt, so ist die Gefahr der Infektion vorhanden.

Solchen mehr mechanischen Einrichtuugen, welcher der Organismus an seiner Außenfläche eine Reihe besitzt, um das Hineingeraten von pathogenen Keimen zu verhüten, stehen eine Anzahl gegenüber, welche

in Funktion treten, wenn z. B. durch die schützende Decke der Epidermis hindurch oder an dem gelähmten Flimmerepithel vorbei der Bacillus in den Organismus und in die Blutbahn hineingedrungen ist.

In erster Linie kommen dann in Betracht die BUCHNERschen Alexine. Diese sind sehr labile Körper, welche schon bei 55° zu Grunde gehen, und die nur bei Gegenwart von Salzen ihre Thätigkeit entfalten.

Ebenfalls nicht spezifisch wirken die von METSCHNIKOFF[38] als Phagocyten bezeichneten Leukocyten, denen die Aufgabe zufällt, die in den Organismus eingedrungenen Mikróorganismen zu ergreifen, in sich aufzunehmen und zu verdauen. Wir erkennen klinisch den Kampf zwischen den Mikroben und Leukocyten dadurch, dass wir bei den Infektionen eine Hyperleukocytose entstehen sehen, d. h. eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Diese weißen Blutkörperchen sind nun nach GOLDSCHEIDER & JACOB[21] nicht deshalb in vermehrter Menge im Blute, weil sie durch Neubildung oder Teilung der im Blute vorhandenen weißen Blutkörperchen entstanden sind, sondern sie sind dorthin gelangt durch Anlockung aus den blutbereitenden Organen in das Blut resp. an die Stelle, an der die Infektionserreger sich befinden.

Die Rolle, welche die blutbereitenden Organe hierbei spielen, äußert sich in der Thatsache, dass die Milz bei den meisten Infektionskrankheiten hypertrophiert. Bei der Malaria ist die Milz eine Art Filter für die zerfallenen roten Blutkörperchen. Vielleicht muss sie auch die zu Grunde gegangenen roten Blutkörperchen durch Neubildung ersetzen. Die Bedeutung der Milzschwellung als Reaktion auf den infektiösen Prozess hat durch die Entdeckungen von PFEIFFER & MARX eine Erklärung gefunden. Es spielt sich in der Milz eben vorwiegend der Prozess der Bildung von Schutzstoffen und baktericiden Körpern ab; infolge dieser Arbeitsleistung stellt sich eine aktive Hyperplasie der Milz ein. BLUMREICH & JACOBY[10] fanden nun, dass die Milzexstirpation die Tiere befähigte, Infektionen zu überwinden. Sie beziehen dies auf eine nach der Operation auftretende starke Hyperleukocytose und Vermehrung des Alexingehalts des Blutes, eine Wirkung, die sie nicht der Operationswunde, sondern dem Fehlen der Milz zuschreiben. In ähnlicher Weise ist die Hyperplasie der Milz aufzufassen. Nach BLUMREICH & JACOBY[10] hat die hyperplastische Milz die Funktion, Alexinwirkung im Buchnerschen Sinne auszuüben vermittelst der Lymphocyten, welche die Schutzstoffe absondern. Bei den ohne Milzschwellung verlaufenden Infektionskrankheiten tritt an Stelle der Hyperplasie der Milz Vermehrung der polynukleären Zellen des Knochenmarks auf. Hyperplasie der Milz und Hyperleukocytose sind also wichtige Faktoren im Kampfe des Organismus gegen die Bakterien. Fehlt sowohl Hyperleukocytose sowie Hyperplasie der Milz, so mangelt dem Organismus jegliche Schutzwirkung. Wir sehen also auch in der Vermehrung der polynukleären Leukocyten im Blut einen Schutzvorgang des Organismus. Aber während die polynukleären Leukocyten die Alexine d. h. allgemein baktericiden Körper bilden, haben wir es bei der Hyperplasie der Milz z. B. beim Typhus und der Cholera mit der Bildung spezifisch bakterïcider Stoffe zu thun. Es besteht also dieser Unterschied in der hyperplastischen Funktion der Milz und der Hyperleukocytose.

So ist auch die Hyperleukocytose der polynukleären Zellen während des Fiebers bei der Pneumonie ebenfalls ein allgemein bakterïcider Vorgang, beruhend auf Alexinwirkung und Phagocytose, und erst während

der Krisis kommen diese polynukleären Zellen mit reichlichen spezifischen Schutzstoffen beladen aus dem Knochenmark.

Diese Hyperleukocytose findet sich bei allen Infektionen konstant mit Ausnahme einer einzigen, nämlich des Typhus abdominalis. Dafür haben wir bei Typhus die enorme Hyperplasie der Milz, welche in ihrer Wirkung die Hyperleukocytose ersetzt. Aehnlich liegen übrigens die Verhältnisse bei der Malaria.

An den anderen Stellen ausserhalb des Blutes kommt es auch zur Leukocytenanhäufung; ohne dass aber dabei deren Schutzwirkung zu Tage tritt. So besteht der Eiter aus einer solchen Unzahl weißer Blutkörper, die an der Stelle, an der die Bakterien eingedrungen sind, sich angesammelt haben, und ebenso sehen wir z. B. bei der Pneumonie, dass das gebildete Exsudat ebenfalls aus zahlreichen weißen Blutkörperchen gebildet ist.

Es ist eine solche Hyperleukocytose nach Goldscheider & Jacob vielleicht eine positive Chemotaxis, die von den Bakterien auf die weißen Blutkörperchen ausgeübt wird. Hierbei ist interessant, dass wir fast immer nur die polynukleären weißen Blutkörperchen vermehrt finden und wir ein gewisses Verhältnis haben, welches diagnostisch von Wichtigkeit sein kann zwischen den polynukleären und den neutrophilen, wie das in den Arbeiten von Courmont bei der Tollwut gezeigt worden ist. Jules Courmont[13] zeigte, dass beim tollwütigen Hunde die Zahl der neutrophilen polynukleären Leukocyten 92 % beträgt gegen 67 % beim gesunden.

Man kann also in dem Auftreten der Hyperleukocytose ein günstiges Reaktionssymptom des Organismus gegen die Infektion erblicken, und man ist in der That geneigt anzunehmen, dass dort, wo die Hyperleukocytose ausbleibt, der Organismus dem Kampf mit den Erregern erliegt. Dies ist namentlich von Limbeck[36] und Albert Fränkel für die Pneumonie betont worden, die fast immer in der Agone das Umschlagen der Hyper- in die Hypoleukocytose feststellen konnte. Auf der v. Leydenschen Klinik haben wir ebenfalls in den gut verlaufenden Fällen von Pneumonie stets Hyperleukocytose beobachtet. Das Auftreten der Hypoleukocytose ist so zu verstehen, dass nicht etwa die Leukocyten durch die Bakterien zum Zerfall gebracht werden, sondern dadurch, dass die Bakterien Stoffe absondern, welche die Leukocyten zurück in das Knochenmark treiben, also negativ chemotaktisch auf die Leukocyten wirken. Und so sehen wir denn in der That, dass das Eindringen von Giften in den Organismus überaus häufig eine Hypoleukocytose hervorruft, namentlich dann, wenn die Giftmenge genügend ist, um den Tod herbeizuführen. Nur bei dem Hineingeraten von kleinen Mengen Gift tritt eine Hyperleukocytose auf.

Die Bedeutung der Hyperleukocytose im Kampfe gegen die Bakterien kann nun nicht bloß als Phagocytose gedacht werden, sondern wir haben Grund mit Buchner anzunehmen, dass es in gleicher Weise die von den Leukocyten sezernierten Alexine sind, welche bei der Hyperleukocytose in vermehrter Menge in Wirksamkeit treten. So zeigen Untersuchungen von Jacob und von mir[22], dass das Blut, welches durch Erzeugung einer künstlichen Hyperleukocytose durch Protalbumose gewonnen ist, weit mehr baktericid wirkt — wenigstens gegen Pneumokokken und Mäuseseptikämiebazillen — als das Blut aus dem Stadium der Hypoleukocytose. Auch Löwy & Richter[37] haben durch Erzeugung von Hyperleukocytose Tiere gegen Pneumokokken geschützt,

ja sogar von der Infektion geheilt. Die Versuche von Jacob und mir zeigen aber auch, dass nicht bloß die lebenden Leukocyten einen günstigen Einfluss auf den Ablauf der Infektionen ausüben, sondern dass auch die aufgelösten Leukocyten einen ähnlichen Effekt haben. Machten wir nämlich Auszüge aus hyperleukocytischem Blut, so konnten wir ebenfalls damit Schutzwirkungen hervorrufen, während Auszüge aus hypoleukocytischem Blute keine solche hatten. Es lässt sich nicht leugnen, dass diese Versuche der Auffassung Buchners, Hahns u. s. w. eine Stütze verleihen, wonach die Alexine als Sekretionsprodukte der Leukokyten aufzufassen sind oder doch mindestens von diesen herrühren.

So sehen wir denn bei allen entzündlichen Prozessen eine Hyperämie auftreten, durch welche die im Blute befindlichen Schutzstoffe an dem Orte der Infektion in besonders intensiver Weise zur Geltung kommen.

Während wir in den Alexinen und den phagocytischen Vorgängen keinen spezifischen Vorgang erblicken können, gibt es reaktive Prozesse, welche zwar auch bei verschiedenen Infektionen auftreten, aber doch bei jeder einzelnen Infektion ganz bestimmte, nur bei dieser Infektion entstehende Stoffe bilden. Es sind dies die Agglutinine und die bakteriolytischen Produkte. Gruber & Durham sowie Pfeiffer & Kolle fanden, dass Tiere, welche mit Typhusbazillen vergiftet waren, in der Rekonvaleszenz in ihrem Blutserum Stoffe beherbergten, welche imstande waren, die noch beweglichen Typhus- und Cholerabazillen zusammenzuballen und unbeweglich zu machen. Diesen Vorgang bezeichneten sie als Agglutination. Widal fand später, dass dieser Vorgang der Agglutination besonders beim typhuskranken Menschen nicht erst in der Rekonvaleszenz auftritt, sondern schon bei Beginn der Erkrankung und auf der Höhe derselben. Wenngleich sich immer mehr herausgestellt hat, dass die Verwertung der Agglutination für die Diagnostik des Typhus keine sichere ist*), so ist doch dieser Vorgang höchst interessant und namentlich die Thatsache, dass wenigstens der menschliche Organismus schon bei Beginn der Infektion diese agglutinierenden Stoffe bilden kann. Es entsteht nun die Frage, haben wir in der Agglutination eine Abwehrmaßregel des Organismus gegen die Infektion zu erblicken? Obschon gefunden worden ist, dass die agglutinierten Bakterien nicht durch diesen Vorgang abgetötet werden, so können wir uns doch in der Ruhestellung der sich bewegenden Mikroben und ihrer Zusammenballung und dadurch bewirkten Lokalisierung eine solche Abwehrmaßregel des Organismus vorstellen. Für diese Anschauung spricht die Thatsache, dass die leichten Fälle von Typhus in der Regel stärker agglutinieren als die schweren. Dieselbe Erfahrung hat neuerdings R. Koch[31] bei der Tuberkulose gemacht, er sieht, wenn die Fälle in Besserung übergehen, den Agglutinationswert ansteigen und er meint deshalb, dass bei der Tuberkulose ein Parallelismus sei zwischen Agglutinationskraft und Widerstandsfähigkeit. Auch Bendix[4] hat an Arloing-Courmont-Kulturen die Beobachtung gemacht, dass die Agglutinationskraft bei leichten Tuberkulösen heruntergeht, wenn die Fälle progredient werden und dass das Maraglianosche antitoxische Heilserum ebenfalls starke Agglutinationskraft besitzt. Vergegenwärtigen wir uns ferner, dass Courmont in solchen Exsudaten und Organen, in denen er die Agglutination vermißte,

*) Ich habe einen Typhusfall beschrieben, in dem die Agglutination erst am 29. Tage der Krankheit auftrat. Siehe ebensolche Fälle von Kolle, Stern, Lasker u. s. w. (Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 12).

höchst virulente Typhusbazillen fand, dagegen sie nicht fand, wenn die Exsudate agglutinierende Eigenschaften hatten, so müssen wir in der That in der Agglutination eine Abwehrreaktion des Organismus gegen die Infektionserreger sehen. Dass diese Abwehrmaßregel eine ganz spezifische ist, geht daraus hervor, dass, wie Pfeiffer & Kolle zeigten, Typhusserum nur Typhusbazillen, niemals in der gleichen Intensität aber andere Bakterien agglutiniert.

Diese gleiche Spezifität tritt auch zu Tage bei dem Vorgang der Bakteriolyse, welche von Pfeiffer entdeckt worden ist. Hier gewinnen die Körpersäfte der infizierten Tiere auch hauptsächlich in der Rekonvaleszenz die Eigenschaft, die eingedrungenen Mikroben aufzulösen und dadurch zu vernichten. Ein weiterer spezifischer Vorgang ist das Auftreten von spezifisch baktericiden Körpern im Blute. Solche sind beim Typhus, bei der Cholera von A. Wassermann, Pfeiffer und Marx besonders in der Milz, aber auch im Knochenmark und anderen Organen gefunden. Bei der Pneumonie fand sie M. Wassermann besonders im Knochenmark, aber auch in der Thymus und der Milz. R. Koch und Kolle konstatierten sie in der Galle der an Rinderpest erlegenen Tiere. Diese Körper treten ins Blut über, vernichten den betreffenden Bacillus und finden sich in der Rekonvaleszenz in solcher Menge im Blutserum, dass sie z. B. bei der Rinderpest therapeutisch verwandt worden sind.

Am bedeutungsvollsten ist der vierte Reaktionsprozess, den der Organismus gegenüber den eingedrungenen Erregern und namentlich ihren Giften zeigt, nämlich die Bildung der Antitoxine. Während wir in den Agglutininen, den bakteriolytischen Produkten und den in Milz und Knochenmark entstehenden Körpern spezifische Stoffe kennen gelernt haben, welche einen bestimmten Krankheitserreger zu schädigen imstande sind; während in den Alexinen, in der Phagocytose und den anderen Schutzeinrichtungen des Organismus wir bedeutende Hilfsquellen haben für die Vernichtung aller möglichen Bakterien, sehen wir in den Antitoxinen Körper, welche mittelbar die Bakterien überhaupt nicht anzugreifen vermögen, aber dafür in früher ungeahnter Weise ihre löslichen Gifte neutralisieren können.

Die Antitoxine sind Abwehrstoffe des Organismus gegenüber den sogenannten spezifischen Toxinen, d. h. löslichen Giften, deren chemische Natur noch nicht genau erforscht ist. Die Toxine werden nicht durch chemische Reaktionen erkannt, sondern durch die physiologische Wirkung an Tieren. Sie besitzen die Fähigkeit, ein analoges Krankheitsbild hervorzurufen wie der Bacillus, welcher sie produziert. Die Toxine sind ferner dadurch ausgezeichnet, dass sie die Krankheit erst nach einem Latenzstadium in die Erscheinung treten lassen, ein Stadium, in dem die infizierten Tiere vollkommen gesund erscheinen oder doch wenigstens keine charakteristischen Symptome darbieten. Während die meisten chemisch charakterisierten Gifte in sehr kurzer Zeit — spätestens 1—2 Stunden nach der Vergiftung — die Erscheinungen zu Tage treten lassen, bedarf es bei den Toxinen manchmal vieler Stunden und Tage, bis sich ein Symptom der Vergiftung zeigt. So ist z. B. von der Tollwut bekannt, dass noch nach vielen Monaten die Symptome auftreten können und dass diese niemals schon nach einigen Tagen sich zeigen. Selten erfolgt der Ausbruch vor dem 15. Tage, gewöhnlich erst im Laufe des zweiten Monats, ausnahmsweise noch später als 6 Monate. Beim Tetanus haben Courmont & Doyon[12] festgestellt, dass die In-

kubationsdauer beim Meerschweinchen selbst mit den größten Dosen Gift sich nicht unter 12 Stunden herabdrücken lässt. Die Erklärung hierfür von H. MEYER & RANSOM[39], dass das Gift die Nervenbahn entlang in das Zentralnervensystem gelange, und dass das Vorwärtsdringen des Giftes in den Nerven nur langsam vor sich gehe, scheint mir nicht stichhaltig zu sein. Der größte Teil des Giftes folgt sicher nicht der Nervenbahn, sondern wird in den Blut- und Lymphgefäßen verbreitet. Diese Inkubationsdauer hängt vielmehr wahrscheinlich damit zusammen, dass das Gift in langsamer Weise von den giftempfindlichen Zentren gebunden wird und dass die Bindung eine genügend starke sein muss, bis die vergiftete Zelle in den krankhaften Reizzustand gerät. Gegen diese Auffassung spricht in keiner Weise, wenn in neuerer Zeit BLUMENTHAL und JACOB, ROUX und BORREL und RANSOM festgestellt haben, dass bei Tetanus eine intracerebrale und subarachnoïdale Vergiftung die Inkubationsdauer abkürzt, denn hier wird das Gift in voller Konzentration direkt an die giftempfindlichen Zellen gebracht und nicht erst auf dem langen Wege der Blut- oder Lymphbahn verdünnt, und es ist klar, dass die Zellen aus einer konzentrierten Giftlösung schneller und gieriger das Gift ergreifen werden als aus einer sehr verdünnten Lösung. Dazu kommt noch, dass das Gift in der Blutbahn einer leichten chemischen Veränderung unterliegt, welche darin besteht, dass das Gift zu der haptophoren Gruppe der Nervensubstanz geringere Affinitäten bekommt als das direkt auf die Nervensubstanz gebrachte Gift. BEHRING[1] fand nämlich mit KITASIMA, dass, wenn er dem Toxin Blut zusetzte und dann erst Antitoxin, die Neutralisation viel schwerer von statten ging, als wenn Gift und Gegengift direkt auf einander einwirkten. Nach meiner Auffassung geschieht dies dadurch, dass das Gift im Blut eine chemische Veränderung im Sinne einer Toxoïdbildung erleidet, wodurch seine Affinität zum Antitoxin geringer wird.

Die Vergiftung mit Toxinen ruft nun im Organismus ein Gegentoxin hervor, indem nach der EHRLICHschen Theorie die giftempfindlichen Zellen sich des Toxins, dass sie aufgenommen hatten, zu entledigen suchen samt der giftbindenden Gruppe innerhalb der Zelle. Indem die Zelle die giftbindende Gruppe zu regenerieren sucht, bildet sich bei dem Regenerationsprozess, wie bei allen Regenerationsprozessen, die verloren gegangene Substanz in hypertrophischer Weise. Das im Ueberschuss Gebildete wird resorbiert, gelangt in die Blutbahn und kann nun dort in der Blutbahn seine giftbindenden Eigenschaften ausüben. Während diese giftbindende Substanz, so lange sie in der für das Gift empfindlichen Zelle war, die Ursache für die Vergiftung war, weil sie das Gift an die Zelle kettete, ist sie im Blutserum zum schützenden Antitoxin geworden dadurch, dass sie alle im Blutserum vorhandenen Giftmoleküle abfängt und sie so hindert, an die giftempfindliche Zelle heranzugehen.

Die logische Folge dieser Auseinandersetzung ist die, dass ebenso wie die Toxine auch die Antitoxine spezifisch sind d. h. dass das Tetatusantitoxin nur das Tetanustoxin neutralisiert, das Diphtherieantitoxin nur das Diphtherietoxin. Toxin und das dazu gehörige Antitoxin passen also zu einander wie ein Schlüssel zu seinem Schlüsselloch.

Während wir also oben gesehen haben, dass die Alexine, die Bakteriolysine, die Agglutinine die in den Organismus hineindringenden Bakterien in ihrer Lebensthätigkeit zu beeinträchtigen vermögen, handelt es sich bei den Antitoxinen um solche Reaktionsprodukte des Organismus, welche nur die Toxine, nicht aber die Bakterien auf direkte Weise an-

zugreifen vermögen. Trotzdem machen wir häufig genug die Erfahrung, dass z. B. bei der Diphtherie nicht nur das im Blut kreisende Toxin durch das Diphtherieantitoxin neutralisiert wird, sondern wir sehen auch, dass die Thätigkeit des Diphtheriebacillus in den Geweben gehemmt wird, indem die Beläge sich abzustoßen beginnen oder doch wenigstens fast nie weiter schreiten. Ja wir beobachten recht häufig ein verhältnismäßig schnelles Absterben der Bazillen. Diese Thatsache scheint im grellen Widerspruch zu stehen mit der Erscheinung, dass ein antitoxisches Blutserum ein vorzüglicher Nährboden ist für Diphtheriebazillen. Die indirekte Einwirkung des Antitoxins auf die Bazillen kann so erklärt werden: Durch die von den Bakterien gebildeten Gifte werden die Leukocyten in ihrer phagocytotischen Fähigkeit gehemmt, wofür die Untersuchungen von Rouget sprechen, welcher die Aufhebung der phagocytotischen Eigenschaft der Leukocyten durch Einspritzen von Milchsäure ins Blut gesehen hat. Werden nun die Gifte durch die Antitoxine neutralisiert, so hört die Lähmung der Phagocyten auf und die Vernichtung der Bakterien durch dieselben kann vor sich gehen. — Wir sehen also, dass im Falle einer Infektion der Organismus eine Fülle von Abwehreinrichtungen besitzt, welche die Infektionen zu hindern, und wenn sie schließlich doch eingetreten sind, zu heilen vermögen.

Von großer Bedeutung ist der Einfluß, den die Infektion auf die genannten Lebensvorgänge des Organismus, auf den Stoffwechsel ausübt und die damit verbundenen rein chemischen reaktiven Vorgänge von seiten des Organismus.

Einerseits sind es die Bakterien selbst, welche die chemischen Substanzen des Organismus, das Eiweiß, die Kohlenhydrate und die Fette, angreifen und spalten, andererseits sind es die toxischen Produkte, welche einen Zerfall des lebenden Protoplasmas, eine Zerstörung der roten und weißen Blutkörperchen hervorrufen, oder aber es werden durch diese Stoffwechselprodukte der Mikroben die nervösen Zentren erregt, von denen der Stoffwechsel im allgemeinen abhängig ist, oder es kommt zur Temperaturerhöhung des Gesamtorganismus, mit welcher gleichfalls eine Veränderung der chemischen Vorgänge im Organismus verbunden ist. Betrachten wir zuerst die Zersetzungen, welche direkt durch die Bakterien selbst hervorgerufen werden. Am klarsten tritt der Angriff der Bakterien auf die chemischen Substanzen im Darme zu Tage.

Handelt es sich hier um entzündliche Prozesse, so sehen wir eine vermehrte Eiweißfäulnis unter stärkerer Indol-, Phenol-, Schwefelwasserstoff-, Methylmercaptanbildung als normal entstehen, oder es findet eine übermäßige Säurebildung aus den vorhandenen Kohlehydraten statt. Durch reichliche peristaltische Bewegung des Darmes entleert der Organismus diese Substanzen, welche z. T. starke Gifte für ihn sind, wie z. B. die von Brieger[2] entdeckten Ptomaïne. Ist er aber hierzu nicht imstande, werden gar durch eine Lähmung der Peristaltik diese Stoffe in stärkerer Menge in den Organismus resorbiert, so ist eine Vergiftung desselben die Folge. Es treten Kopfschmerzen und Erbrechen auf; namentlich die eben genannten Ptomaïne, außerdem Phenol und Indol bewirken dies. Andre wie Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan führen einen Zerfall der roten Blutkörperchen herbei. — Bei diesen Vergiftungen kommt es als Abwehr von seiten des Organismus zu Oxydationen, die Säuren der Fettreihe werden zu CO_2 und H_2O verbrannt, aus Schwefelwasserstoff wird Schwefelsäure und um den Säure-Intoxikationen vorzubeugen, liefert das zerfallende Eiweiß Ammoniak.

Ein Teil der Schwefelsäure wird dazu verwandt, die Gifte aus der Phenol- und Indolreihe zu entgiften, indem die gänzlich ungiftigen Aetherschwefelsäuren entstehen.

In gleicher Weise entsteht die Glykuronsäure, um die Phenol- und Indolderivate und viele andere Gifte in ungiftige Verbindungen überzuführen (gepaarte Glykuronsäuren).

Dieselben Stoffwechselvorgänge spielen sich ab, wenn diese Produkte außerhalb des Darms im Organismus gebildet werden. Dies ist der Fall insbesondere bei Abszessbildung, Gangrän u. s. w. Aber auch bei allen fieberhaften Prozessen kann dies geschehen.

Dieses Fieber ist von ganz besonderer Bedeutung für die Aenderung des Stoffwechsels, ohne dass man in dem Fieber gerade eine Verbesserung des Abwehrzustandes des Organismus erblicken kann. Es ist zwar unzweifelhaft festgestellt durch Versuche der Gebrüder Klemperer, welche Pneumokokken auf 42° erwärmten, dass schon nach kurzer Zeit die Virulenz dieser Pneumokokken auf das erheblichste vermindert wurde. Ferner haben Loewy & Richter gezeigt, dass bei Tieren, bei welchen der Wärmestich gemacht wurde, die Infektion mit Pneumokokken besser vertragen wurde als bei anderen Tieren. Diesen nutzbringenden Wirkungen des Fiebers stehen aber solche gegenüber, bei denen der Nutzen nicht leicht einleuchtet. A. Schütze z. B. fand, dass das Antipyrin in keiner Weise die Bildung der Schutzkörper beeinträchtigt[46].

Die Alteration des Stoffwechsels durch das Fieber dokumentiert sich besonders durch eine Steigerung der Wärmebildung infolge des erhöhten Eiweißzerfalls. Wir finden besonders diese Thatsache veranschaulicht bei Resorption übergroßer Mengen von Zerfallsprodukten (Resorptionsfieber). Es zeigt sich dabei eine vermehrte Kohlensäurebildung und Verminderung der Sauerstoffausfuhr. Zugleich zeigt sich eine vermehrte Wärmeabgabe, sonst müsste während des Fiebers die Temperatur fortwährend steigen, was nicht der Fall ist (Krehl). Die Wärmeabgabe ist bloß geringer als die Wärmeproduktion. Das Fieber kann also entstehen (v. Noorden).

1. durch Verringerung der Wärmeabgabe bei gleichbleibender Gesamtzersetzung.

2. durch Erhöhung der Gesamtzersetzung bei gleichbleibender Wärmeabgabe.

3. durch eine Vereinigung von Mehrzersetzung und Verminderung der Wärmeabgabe.

Das Fieber ist bei der Infektion eng verknüpft mit einem durch die Bakterien selbst oder deren Stoffwechselprodukte herbeigeführten Gewebszerfall, wodurch eine vermehrte Stickstoff- und Harnstoffausscheidung zustande kommt. Es scheint aber, als ob der Gewebszerfall noch stärker ist während des Fiebers, als sich durch die Ausfuhr von Stickstoff und Harnstoff dokumentiert, weil in der Krise, wie Alb. Fränkel gezeigt hat, bei intermittierendem Fieber in den fieberfreien Tagen mehr Stickstoff ausgeschieden wird, als in den Fiebertagen trotz gleichbleibender Ernährung[42]. Wenn aber auch der Eiweißzerfall bei den Infektionen zum großen Teil durch das Fieber geschieht, so ist doch auch ein wesentlicher Anteil den Bakterien selbst und den giftigen Produkten zuzuschreiben (toxischer Eiweißzerfall).

Mit dieser Retention von stickstoffhaltigen Substanzen während des Fiebers geht einher eine Wasserretention. So hat Senator festgestellt,

dass von der aufgenommenen Flüssigkeit nur $^1/_3$ und weniger wieder im Harn erscheint, und mit Recht betont v. Leyden, dass dies nicht allein geschehen kann durch die Wasserverdunstung von der Haut aus. Wahrscheinlich wird das Wasser gebraucht, um die große Menge der beim vermehrten Stoffwechsel entstandenen Produkte in Lösung zu halten. Hierfür spricht, dass nach der Krise, wenn die retinierten Stoffe ausgeschieden werden, eine Harnflut eintritt, ohne dass die aufgenommene Wassermenge vermehrt ist.

Ein nicht geringer Teil des durch den vermehrten Gewebszerfall entstehenden Stickstoffs muss aus dem Blute stammen, denn wir sehen, dass das Urobilin vermehrt ist. Wenn dies auch kein absoluter Beweis dafür ist, dass rote Blutkörperchen gerade reichlich beim Fieber zerfallen, da Urobilin auch im Darm gebildet werden kann, so spricht doch der reichliche Kaligehalt des Harns im Fieber, der zuerst von Salkowski festgestellt wurde, ebenfalls dafür, dass ein besonders starker Blutkörperchenzerfall im Fieber statt hat.

Seitdem wir wissen, dass die Quantität der Harnsäureausscheidung im Zusammenhang steht mit dem Zerfall der Nukleïne im Organismus, können wir aus der Thatsache, dass die Harnsäure im Fieber vermehrt ist, auch auf einen reichlichen Nukleïnzerfall im Fieber schließen. Die Nukleïne finden sich aber besonders vorgebildet in der Leber, in der Milz und in den weißen Blutkörperchen, und so dürften diese drei Faktoren auch im Stoffwechsel fieberhafter Infektionen eine größere Rolle als andere spielen, eine Thatsache, die wir ja auch in der Milzschwellung, in der Hyperleukocytose und in der Lebervergrößerung, welch letztere einzelne Infektionskrankheiten begleitet z. B. das Erysipel, erhärtet sehen. Und wenn wir oben erfahren haben, dass die Alexine und spez. baktericiden Stoffe besonders in diesen Organen gebildet werden, so könnte man an einen Zusammenhang der Bildung dieser Stoffe und dem Nukleïnzerfall denken, um so mehr als auch die höchst baktericide Nukleïnsäure aus ihnen gebildet wird und die Anwesenheit von Nukleïnsäure bez. deren Salzen im Blute eine überaus heftige Hyperleukcytose hervorruft.

Da die Nukleïne phosphorhaltig sind, so musste man auch eine stärkere Phosphorsäureausscheidung im Fieber erwarten, was aber nicht der Fall ist. Es kann diese Thatsache neuerdings so erklärt werden, dass eben der Organismus, namentlich wenn er in ein Stadium der Konsumption gerät wie z. B. beim Fieber, einen Teil der durch den Zerfall des Körpereiweiß entstehenden Produkte wieder zum Aufbau benutzt; das ist nur ein Hinweis mehr darauf, dass eben der Harn nicht alles das enthält, was im Organismus zerfällt und wir bei Betrachtung des Harns ein sehr unvollkommnes Spiegelbild der Vorgänge bei der Infektion sehen. Dagegen ist die Schwefelsäure entsprechend dem vermehrten Eiweißzerfall ebenfalls im Fieber vermehrt. Sie hat, wie wir auseinandergesetzt haben, die wichtige Funktion, giftig wirkende Stoffe zu entgiften und sodann aus dem Körper herauszuschaffen.

Im Gegensatz zur vermehrten Kaliausscheidung finden wir im Fieber eine verringerte Natronausscheidung. Das hängt zusammen mit der Verminderung der Chloride im Fieber. Das Kochsalz kann gebraucht werden zum Aufbau von Exsudaten. Aber diese Thatsache genügt noch nicht, um die Retention des Kochsalzes allein zu erklären, und wir müssen gestehen, dass wir in der That bisher noch keine genügende Erklärung haben für die Kochsalzretention im Fieber.

Ebenso plötzlich wie sich nun nach der Krise das Fieber zur Norm begiebt, die Antitoxin- und die Bildung spez. baktericider Körper zeigt, ebenso plötzlich ändert sich auch mit einem Schlage der gesamte Stoffwechsel. Es ist, wie wenn der Organismus alles für diesen Augenblick vorbereitet hat, denn wir sehen mit einem Male die vorhin erwähnte Harnflut eintreten, die Stickstoffausscheidung sinkt infolge des stark verringerten Gewebszerfalls und der Tendenz des Organismus das verlorene Eiweiß zu ersetzen; nur bei der Pneumonie, wo durch Resorption des Exsudates reichlich Stickstoff resorbiert und ausgeschieden wird, steigt sie noch nach der Krisis erheblich. Es erscheint ferner bei der Pneumonie das sogenannte Sedimentum lateritium im Harn (saures harnsaures Natron), an dessen Auftreten die alten Aerzte das Eintreten der Krise erkannten. Infolge der fettigen Degenerationsvorgänge werden nun massenhaft flüchtige Fettsäuren resorbiert und ausgeschieden [9]. Aus ähnlichem Grunde steigt die Kochsalzausfuhr, die Phosphorsäuremenge wird normal, und der Organismus, welcher vorher durch die infektiöse Erkrankung einen mehr oder minder hohen Grad von Konsumption gezeigt hat, baut mit Begierde stickstoffhaltige Gewebe auf, was man daran erkennt, dass die Stickstoffausfuhr im Vergleich zur Einfuhr eine sehr geringe ist, und an der großen Gewichtszunahme in der Rekonvaleszenz.

Dieses ist in großen Umrissen der Stoffwechsel eines fiebernden und gesundenden Kranken. Besonders aber ist es ein Organ, welches bei jeder Infektion unsere besondere Aufmerksamkeit verdient: das ist die Niere. Sie hat die Aufgabe, die Toxine aus dem Organismus zu entfernen, sowohl diejenigen, welche von den Bakterien gebildet werden, als die durch den Zellzerfall gebildeten und die Niere höchst reizenden Gifte. Durch diesen Reizzustand werden die Glomeruli immer eine geringe Durchlässigkeit für Eiweiß zeigen, so dass eine geringe Albuminurie nichts Bedenkliches hat, ja bis zu einem gewissen Grade mit zu den Symptomen der Infektionskrankheiten gehört, so findet man bei Malaria in 75% aller Fälle Albumin im Harn; aber aus dem Reizzustand der Niere kann sich eine Nephritis und Urämie entwickeln. Ferner entstehen als primäre Zersetzungsprodukte der Eiweißkörper durch die Bakterien Albumosen. Ein Teil derselben wird weiter zerlegt in ähnlicher Weise wie durch das tryptische Ferment, aber die Albumosenbildung durch die Bakterien namentlich im Organismus selbst ist eine so starke, dass der Organismus nicht die Gesamtmenge derselben weiter verbrennen kann, sondern einen Teil als solche ausscheidet. Die Albumosen finden sich insbesondere bei Eiterungen und putriden Prozessen im Organismus (Abszess, Empyem u. s. w.). Das Kreisen von Albumosen im Blute ist nichts Gleichgiltiges für den Organismus, da dieselben giftige Eigenschaften haben.

Ebenfalls sehen wir bei zahlreichen Infektionskrankheiten Acetonurie auftreten. Im allgemeinen gilt dies als ein Zeichen der Fettkonsumption. Ich kann mich aber dieser Ansicht nicht anschließen und bestreite aus chemischen Gründen, dass aus Fett in den Geweben Aceton gebildet werden kann, weil die höheren Fettsäuren nicht durch Gewebsthätigkeit in Buttersäure übergeführt werden können, aus der durch Oxydation möglicherweise die β-Oxybuttersäure, die Vorstufe des Acetons, hervorgehen könnte. Es liegt näher, das Aceton durch Bakterienthätigkeit entstehen zu lassen, und als eine solche Quelle der Acetonbildung den Darm und die infizierten Gewebe anzusehen. Ferner haben wir jetzt wissenschaftliche Anhaltspunkte für eine Entstehung des Acetons

aus Eiweiß, seitdem es NEUBERG und mir[8], sowie ORGLER gelungen ist, durch Oxydation von Eiweißkörpern mit Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von Eisen- und Kupfersalzen Aceton zu erhalten. Aceton kann also entstehen nur durch bakterielle Thätigkeit und durch Oxydation aus Eiweiß. Es scheint aber, als ob der Bildung des Acetons nicht alle Bakterien fähig sind. So sehen wir z. B. auffallend selten Aceton bei Diphtherie auftreten im Gegensatz zur Angina, wo bereits bei sehr geringen Graden von Infektion häufig schon Acetonurie vorhanden ist. Die Streptokokken und Staphylokokken neigen also zur Acetonbildung, die Diphtheriebazillen nicht. Dagegen findet sich Aceton stets bei septischer Diphtherie[9].

Besonderes Interesse erregt die Entstehung von Diazokörpern durch bakterielle Thätigkeit, deren Erscheinen im Harn von EHRLICH zuerst nachgewiesen wurde. Wir sehen sie bei fast allen Infektionskrankheiten auftreten, aber nur bei einigen einigermaßen konstant, bei Masern und Typhus abdominalis[16]. Man hat deshalb für die anderen Krankheiten, bei denen die Diazoreaktion auftritt, eine Mischinfektion angenommen (MICHAELIS[41]) und ist der Meinung gewesen, dass infolgedessen die Diazoreaktion eine schlechte Prognose giebt, insbesondere bei der Tuberkulose (EHRLICH, MICHAELIS, CLEMENS). In der That sind bei der Tuberkulose diejenigen Fälle, welche deutlich die Diazoreaktion zeigen, die intensiven Fälle und auch meist recht schwer. Bei anderen Krankheiten habe ich mich nicht von der prognostischen Bedeutung der Diazoreaktion für die Beurteilung der Intensität des Krankheitsprozesses recht überzeugen können.

So sehen wir denn durch die Infektion eine fast vollständige Umwälzung im Organismus sich vollziehen, die zum größten Teil darauf gerichtet ist, in wahrhaft teleologischer Weise den entstandenen Schaden auszugleichen. Wenn der Organismus im Kampfe gegen die Bakterien unterliegt, so ist nicht immer das Versagen der Schutzeinrichtungen schuld. Der Pneumoniker stirbt meist durch die Insuffizienz seines Herzens; der Diphtheriekranke häufig an der Schluckpneumonie. Während wir aber früher infolge unsrer Unkenntnisse über Wesen und Reaktion bei den Infektionsprozessen auf eine fast ausschließlich symptomatische Behandlung angewiesen waren, haben wir durch die von BEHRING inaugurierte Antitoxinbehandlung eine ungeahnt mächtige Waffe gegen die Bakterien in die Hand bekommen und die Zeit dürfte nicht mehr fern sein, wo die spezifisch bactericiden Stoffe in ähnlicher Weise ganz allgemein, z. B. bei Typhus und Pneumonie, zum Segen der Kranken verwandt werden. Die Vorarbeiten hierzu sind beendet, jetzt ist es noch eine Frage der Technik, des Fleißes und der materiellen Opferfreudigkeit, hier zum Ziele zu gelangen. Die Zusammenarbeit der Bakteriologie mit der Klinik darf hoffentlich recht bald diesen Triumph feiern.

Litteratur.

[1] BEHRING, Gesammelte Abhandl., Leipzig 1895; Allgem. Therapie der Infektionskrankh., 1901. — [2] BRIEGER, Zeitschr. f. Hyg., 1895, Bd. 19, S. 101; Berl. klin. Woch., 1887, S. 820. — [3] BAUMGARTEN, Berl. klin. Woch., 1899. — [4] BENDIX, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 14. — [5] BIENSTOCK, Arch. f. Hyg., 1901. — [6] BOUCHARD, Compt. rend., Bd. 108. — [7] BUCHNER, Berl. klin. Woch., 1890, S. 10 u. die folgenden Jahre; Münch. med. Woch., 1890 u. d. folg. Jahre. — [8] BLUMENTHAL & NEUBERG, Berl. klin. Woch., 1901. — [9] BLUMENTHAL, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 12; 1898, Nr. 12; Therapie der Gegenw., 1900; Charité Annalen, 1901. — [10] BLUMREICH & JACOBY, Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 21; Zeitschr. f. Hyg., 1897.

— [11] CLEMENS, Habilitationsschrift, Freiburg 1891. — [12] J. COURMONT & PÉHU, Verhandl. des Pariser intern. Congress., 1900, Bakteriologie, S. 35. — [13] J. COURMONT, Congress f. innere Med., Berlin 1901; Soc. de biol., 1897; 1893, 21. Oktober. — [14] COURMONT & DOYON, Le tétanos, Paris 1899, Baillière et fils. — [15] CENTANNI, Deutsche med. Woch., 1894, Nr. 7/8. — [16] EHRLICH, Jahrbuch f. klin. Med., 1897; Deutsche med. u. Berl. klin. Woch., 1897 etc.; Zeitschr. f. klin. Med., Bd. V. — [17] EMMERICH, zitiert nach FLÜGGE Mikroorganismen. — [18] Festschrift für JAFFÉ, Vieweg & Co., Braunschweig 1901. — [19] FLÜGGE, Mikroorganismen, Bd. I u. II. — [20] GOTTLIEB, Arch. f. exper. Path. u. Therapie. — [21] GOLDSCHEIDER & JACOB, Zeitschr. f. klin. Med., 1895. — [22] JACOB, Zeitschr. f. klin. Med., 1897; Verhandl. d. Congresses f. inn. Med., Berlin 1897. — [23] HUBER & BLUMENTHAL, Berl. klin. Woch., 1897. — [24] G. KLEMPERER, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 16, S. 506. — [25] F. KLEMPERER, Schmiedebergs Archiv, 1893, Bd. 31. — [26] G. & F. KLEMPERER, Berl. klin. Woch., 1891. — [27] KRAUS, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 18. — [28] KREHL, Patholog. Physiol., 1895, C. W. Vogel. — [29] R. KOCH, Deutsche med. Woch., 1899—1900, Vorträge über Malaria. — [30] R. KOCH & KOLLE, ebd., 1897. — [31] R. KOCH, ebd., 1901, Nr. 48. — [32] KOLLE zitiert nach DIEUDONNÉ, Serumforschung (2). — [33] MORGENROTH, Deutsche med. Woch. u. Berl. klin. Woch., 1897 etc. — [34] TH. LANDAU, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 11. — [35] v. LEYDEN, Arch. f. klin. Med., Bd. 7. — [36] LIMBECK, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 10, 1889. — [37] LOEWY & RICHTER, Virchows Archiv, Bd. 145. — [38] METSCHNIKOFF, Immunität, Handbuch der Hygiene, 1897. — [39] H. MEYER, Festschrift für Jaffé, Vieweg & Co., Braunschweig 1901. — [40] FRIEDR. MÜLLER, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 16, S. 496. — [41] MICHAELIS, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 10. — [42] NOORDEN, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893. — [43] PFEIFFER & MARX, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 2. — [44] SALKOWSKI-LEUBE, Lehre vom Harn, Berlin 1882. — [45] STADHAGEN & BRIEGER, Berl. klin. Woch., 1889, S. 345. — [46] SCHÜTZE, Zeitschr. f. Hyg., 1901. — [47] A. WASSERMANN, Deutsche med. Woch., 1898. — [48] M. WASSERMANN, Ebd., 1899, Nr. 9.

VII.

Die Bakteriengifte.

Von

Dr. phil. et med. Carl Oppenheimer,

in Berlin.

Schon kurze Zeit, nachdem der Bakteriologie durch ROBERT KOCH feste Wege gewiesen waren, drang die Ueberzeugung durch, dass weniger die Bakterien selbst es sind, die die verheerenden Wirkungen der Infektionskrankheiten hervorrufen; man erkannte bald, dass die kleinen Lebewesen meist nur mittelbar schädlich sind; dass es ihre chemischen Produkte sein müssen, die die eigentliche Noxe darstellen.

Besonders BRIEGER war es, der schon sehr frühzeitig darauf hinwies, dass man nach den spezifischen Giften der Bakterien suchen müsse, und der selbst bestrebt war, diese supponierten Gifte aufzusuchen und darzustellen.

Er isolierte zuerst aus den Kultursubstraten, die durch das Wachstum der Bakterien verändert waren, besonders aus Fäulnisgemischen, eine Reihe von wohlcharakterisierten chemischen Substanzen, die Ptomaïne, stickstoffhaltige Basen, die zum Teil eminent toxisch waren. Indessen erwiesen sich diese Stoffe nicht als die eigentlichen Bakteriengifte. Diese Gifte stellen nicht die Waffe der Parasiten im lebenden Körper dar; die spezifischen Bakteriengifte, die den Namen »Toxine« als Sammelbegriff erhalten haben, sind es nicht. Allmählich hat dann der Begriff des Toxins naturgemäß jene Spezialisierung erfahren, die ihn aus dem Begriff des aus Bakterien oder aus der von Bakterien belebten Zersetzungsmasse isolierten Giftstoffes umzumodeln bestrebt war in den Begriff des spezifischen, die spezifische Erkrankung hervorrufenden Bakteriengiftes. Dahin ging die Tendenz der Differenzierung jenes Begriffes, ohne dass diese Tendenz immer klar zum Bewusstsein, geschweige denn zum Ausdruck gekommen wäre. Zur Erhöhung der Begriffsverwirrung trug noch bei, dass man eine Reihe von Bakteriengiften, die den Eiweißkörpern nahe zu stehen schienen, mit dem Namen der Toxalbumine bezeichnete. Darunter verstand man zum Teil die Gifte, die wir heute als echte Toxine anzusehen haben, aber auch andere, die mit ihnen nichts weiter gemein haben als ihre scheinbar eiweißartige Natur. Dies machte es um so schwerer, den

Begriff des Toxins scharf zu umgrenzen. Wir werden sehen, dass es auf Grund unserer heutigen Kenntnisse möglich ist, den Begriff des Toxins theoretisch und praktisch mit hinreichender Schärfe zu präzisieren und ihn als eine einheitliche Größe den übrigen Bakteriengiften gegenüberzustellen.

Alle Bakterien erzeugen in den sie beherbergenden Medien irgendwelche chemische Substanzen.

Wenn auch viele der auf verschiedenste Weise dargestellten Bakterienstoffe Produkte sekundärer Umwandlungen durch zu eingreifende chemische Manipulationen sind, so ist doch sicherlich ein Teil derselben ein primäres Produkt des bakteriellen Stoffwechsels.

Diese Stoffwechselprodukte sind zum Teil mehr oder weniger heftige Gifte. Darin unterscheiden sich generell die pathogenen Mikroben nicht von den für die Krankheitsentstehung gleichgiltigen.

Wenn also auch derartige Stoffe giftig sind, so haben sie doch sicherlich mit der Vergiftung des Organismus durch eine Invasion der Bakterien nichts zu schaffen, auch wenn sie durch pathogene Mikroben erzeugt sind. Jene Gifte, wie z. B. das Neurin, haben ihre eigenartige Wirkung, ob sie durch Bakterien oder rein chemisch hergestellt sind. Sie sind also zuerst von dem Begriff des »Toxins« abzusondern.

Zum zweiten hat man aus den Leibern zahlreicher pathogener Mikroben durch verschiedenartige Prozeduren eine Reihe von Stoffen hergestellt, die eiweißähnliche Natur besitzen, wie die Bakterienproteïne Buchners, und mehr oder minder giftig sind. Aber diese giftigen Wirkungen sind nur sehr wenig verschieden nach der Provenienz ihrer Träger, sie tragen nicht den Charakter des Spezifischen, rufen niemals Erscheinungen hervor, die der spezifischen Erkrankung ähnlich sehen. Ferner enthalten noch viele Bakterien in ihrem Zellprotoplasma giftig wirkende Eiweißstoffe, die von dem Proteïn nicht zu isolieren, und auch größtenteils nicht spezifisch sind.

Dass allerdings trotzdem die Bazillenleiber spezifische Substanzen enthalten, geht daraus hervor, dass sie spezifische Gegenreaktionen auslösen, dass sie die antibakteriellen, baktericiden Schutzkräfte des Organismus wachrufen. Die Gifte sind aber von den Bakterienleibern nicht zu trennen, sondern werden durch Injektion dieser toten Leiber selbst bei Tieren zur Wahrnehmung gebracht. Auch diese Gifte darf man nicht zu den Toxinen rechnen.

Was bleibt nun schließlich zur Füllung des Begriffes Toxin übrig? Einige pathogene Bakterien erzeugen, wenn man sie in Reinkultur züchtet, in den Kulturflüssigkeiten gelöste Gifte, die nur durch sehr schonendes Vorgehen in unverändertem und konzentriertem, wenn auch nicht in reinem Zustand gewonnen werden können, Stoffe, die keine Ptomaïne und keine Eiweißkörper sind (s. unten). Derartige Stoffe sind besonders aus den Reinkulturen von Diphtherie- und Tetanusbazillen gewonnen worden und sie sind die echten Toxine im engeren Sinne. Wir werden später Gelegenheit haben, ihre Art und ihre Bedeutung ausführlich zu schildern; hier soll nur in ganz flüchtigen Zügen dargethan werden, was zu dem Begriff des echten Toxins gehört.

Die Toxine sind charakterisiert zunächst durch eine Summe äußerer Merkmale: Sie sind von völlig unbekannter chemischer Struktur, außerordentlich labil, sehr empfindlich schon gegen geringfügige chemische Eingriffe, besonders aber gegen Erwärmen. Sie sind keine Eiweiß-

körper, also keine Toxalbumine. Sie zeigen eine außerordentlich weitgehende Analogie mit den Fermenten.

Physiologisch sind sie charakterisiert durch eine unter geeigneten Umständen außerordentlich hohe Giftigkeit, die alle anderen bekannten Gifte weit hinter sich lässt. Fast alle Toxine zeigen fernerhin die Eigentümlichkeit, dass sie nicht sofort wirken, sondern erst nach einer gewissen Latenzperiode, einer Inkubationszeit, ganz analog der Vergiftung mit lebenden Bakterien. Sie zeigen trotz ihrer für manche Tiere enormen Giftigkeit, die selbst die der energischsten einfachen Gifte, wie der Blausäure, übertrifft, nur in wenigen Fällen (z. B. Schlangengift) die foudroyante Wirkung, die diesen oft eigen ist. Sie sind ferner vor allem charakterisiert durch die strenge Spezifizität ihrer Wirkung, die einen engen Zusammenhang mit der durch ihre Mutterzelle erzeugten Krankheit zeigt, der beim Tetanusgift bis zur völligen Analogie wird (s. auch Spezifizität). Sie sind auch in anderem Sinne streng spezifisch, d. h. sie vermögen nur gewisse Lebewesen zu schädigen, während sie andere, zum Teil eng verwandte, völlig unbeeinflusst lassen, wodurch sie in wichtige, fundamental bedeutsame Beziehungen zur natürlichen Immunität (s. d.) treten; nicht minder wichtig sind ihre Beziehungen zur erworbenen Immunität dadurch, dass es eine grundlegende Eigenschaft der Toxine ist, im angegriffenen Organismus Gegengifte streng spezifischer Natur zu bilden, die die Gifte in vivo unschädlich machen und die, vom erzeugenden Organismus losgetrennt, auch in vitro ihre spezifische, neutralisierende Wirkung auf ihr zugehöriges Toxin und nur auf dieses entfalten. Zu jedem echten Toxin gehört also auch ein echtes Antitoxin.

Doch nicht nur chemisch und physiologisch haben wir jetzt das Material in der Hand, um absolut scharf den Begriff des Toxins zu begrenzen, wir haben auch noch eine willkommene Ergänzung dieser Definition in der theoretischen Fundierung. Ein Toxin ist ein Gift, das nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie zwei spezifische Atomgruppen besitzt, eine haptophore, die die Verknüpfung mit der anzugreifenden Zelle besorgt und eine toxophore, die die deletäre, die Giftwirkung vollzieht. Jeder Stoff, der zu bestimmten Protoplasmakomplexen eine spezifische Affinität, eine passende haptophore Gruppe besitzt, ist ein Haptin, und jedes giftige Haptin, das also noch eine toxophore Gruppe besitzt, ist ein Toxin, und jedes Toxin, das von Bakterien erzeugt wird, ist ein Bakterientoxin. Nur wenn wir diese völlig scharfe Definition für den Begriff des Bakterientoxins einführen, kann auf dem so komplizierten Gebiet der Bakteriengifte Ordnung geschaffen werden. Noch ist freilich durchaus nicht in allen Fällen klar, ob ein einzelnes Bakteriengift ein echtes Toxin in unserem Sinne ist; wir werden auf diese zweifelhaften Fälle ausführlich zurückkommen; es giebt sogar wahrscheinlich wirklich spezifische von nur einem Mikroorganismus erzeugte, bakterielle Gifte, die keine Toxine sind, doch ist für andere völlige Klarheit erzielt, so dass es wohl berechtigt erscheint, das Kapitel: Bakterientoxine und Antitoxine als ein eigenes, in sich geschlossenes Kapitel eines umfassenderen Werkes über die von den pathogenen Bakterien erzeugten Gifte abzuhandeln. Wir hätten damit eine Umgrenzung und Einteilung unseres Stoffes gewonnen. An die Behandlung der Toxine und Antitoxine schließt sich naturgemäß die der ihnen eng verwandten von Bakterien erzeugten Hämolysine und der den Toxinen

nicht mit Sicherheit zuzurechnenden ähnlichen spezifischen Gifte an. Die übrigen Bakteriengifte zerfallen schließlich in Gifte einfacherer, bekannter Struktur, und das, was von dem alten Begriff der Toxalbumine noch übrig bleibt, die nicht spezifischen, eiweißähnlichen Gifte der pathogenen Mikroben, seien es die Zellstoffe der toten Leiber selbst oder die aus diesen durch chemische Eingriffe dargestellten Produkte Bakterienproteïne im engeren und weiteren Sinne).

Allgemeines über Toxine im engeren Sinne.

Die echten Toxine, wie wir sie oben definiert haben, sind, um es nochmals zu rekapitulieren, charakterisiert durch eine Summe physikalischer und chemischer Merkmale, die wir des Näheren zu besprechen haben werden, sowie durch die fundamentale Eigenschaft, in geeigneten Organismen eine Abstoßung freier haptophorer Seitenketten zu veranlassen, Antitoxine zu erzeugen.

Wenn auch jedes einzelne Toxin für sich eigene Kennzeichen besitzt, denen wir erst im speziellen Teil gerecht werden können, so zeigen doch alle echten Toxine eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften, die es rechtfertigen, zusammenfassend besprochen zu werden.

Diese Eigenschaften teilen die Bakterientoxine mit den übrigen uns bekannten Toxinen, den Schlangengiften, dem Gift des Aal- und Muränenblutes, dem Ricin, Abrin, Crotin u. s. w., die indessen im Rahmen dieser Arbeit nicht zu schildern sind.

Gemeinschaftlich ist den Bakterientoxinen zunächst die Art ihrer Entstehung. Man hat sie aufzufassen nicht etwa als Produkte der durch die bakterielle Invasion veränderten Kulturmedien, sondern, wie auch Buchner[1] hervorhebt, als wirkliche echte Produkte des Zellprotoplasmas, als Sekretionsprodukte der Bakterienzelle; gerade so wie die Pankreasdrüsenzelle ihr Trypsin, die Kleberzelle des Weizenendosperms die Diastase produziert und sezerniert, so sezernieren die Bakterienzellen ihre spezifischen Toxine. Dass diese bei gewissen Mikroben unter Umständen recht fest an dem Protoplasma haften wie bei Cholera u. s. w., ist auch durchaus nicht ohne Analogie bei den Fermenten, wo sich bei den Hefenenzymen ganz dieselben Verhältnisse finden.

Auf den ihnen zusagenden Nährböden bilden diejenigen pathogenen Mikroben, die Toxinerzeuger sind, ihre charakteristischen Gifte gewöhnlich schon nach sehr kurzer Zeit. Spronck[2] erhielt schon nach 48 Stunden sehr wirksames Diphtherietoxin.

Doch nimmt die Toxizität mit dem Alter der Kultur zu. Roux & Yersin[3] fanden, dass dieselbe Diphtheriekultur filtriert nach 7 Tagen ein Kaninchen in 6 Tagen tötete, die in einem Alter von 42 Tagen in gleicher Dosis weit früher letal wirkte. Sproncks[2] Diphtherietoxin hatte nach 5—6 Tagen die zehnfache Giftigkeit des 48stündigen. Doch erreicht nach einer gewissen Zeit die Giftigkeit ihr Maximum. Dann beginnt sie, durch Zerfall des gebildeten Toxins, wieder abzunehmen (s. u. »Toxoïde«), so dass alte Kulturen wieder weniger giftig sind. Nach einer ziemlich langen Zeit bleibt dann meist der Giftwert konstant.

Die Art des Nährbodens ist naturgemäß von großem Einfluss auf die Entstehung des Giftes.

Im allgemeinen werden Bouillonkulturen verwendet, meist unter Zusatz von etwas Pepton, auch Kulturen auf Fleischextrakten, auf Hefeextrakten u. s. w. werden vielfach benutzt.

Agar und andere Nährböden sind kaum mit Nutzen anwendbar. Interessant sind die Versuche, auf eiweißfreien Nährböden Toxine zu erzielen, so auf Asparaginlösung mit geeigneten Salzen (Armand & Charrin[4], auf dialysiertem Harn); doch sind zufriedenstellende Resultate bisher damit nicht erzielt (Guinochet[5], Uschinsky[6]). Im allgemeinen ist gerade dieser Faktor je nach der Art des Toxins so verschieden, dass wir hier auf den speziellen Teil (Bd. II) verweisen müssen, wo die verschiedenen Kulturmedien, die man zur Gewinnung möglichst großer Toxinmengen benutzt hat, ausführlich gewürdigt werden sollen.

Hier wollen wir nur kurz darauf hindeuten, dass eine zu große Acidität wie eine zu große Alkalinität des Mediums durchaus vermieden werden muss, und dass ganz im allgemeinen dieselben Bedingungen in Bezug auf Temperatur u. s. w. festgehalten werden müssen, die bei der Züchtung möglichst lebenskräftiger und virulenter Bakterien üblich sind.

Ein Punkt ist aber hier noch von besonderem Interesse. Es geht nämlich durchaus nicht die Erzielung eines sehr lebhaften Wachstums und die einer sehr hochgradigen Virulenz der Bakterien stets parallel mit der Gewinnung sehr energisch toxischer Kulturen.

Einerseits scheint nämlich an sich die Giftproduktion der Bakterien nicht eine direkte Funktion einer lebhaften Vermehrung oder eines hohen Virulenzgrades zu sein. Giebt es doch bei der Diphtherie sogar sehr energisch wachsende Stämme, die völlig atoxisch und avirulent sind (Lubowski[7]).

Andererseits aber giebt es zweifellos Mittel, die zwar das Wachstum und eventuell auch die Virulenz steigern, die Ausbeute an Toxin aber herabsetzen. Dies geschieht dadurch, dass sie das bereits gebildete Toxin teilweise wieder zerstören. Selbst wenn also derartige Mittel zugleich mit der Wachstumsenergie der Bakterien auch ihre Toxinproduktion steigern, so wird doch durch ihre zu energische Anwendung mehr Toxin zerstört als mehr neugebildet wird und das Endresultat ist eine Verminderung der Toxinmenge. Bei derartigen Hilfsmitteln, wie es z. B. die Luftzufuhr bei Diphtheriekulturen ist, kann man also eine Kurve der Toxinmenge konstruieren, deren Abszisse die steigende Anwendung des Mittels, deren Ordinate die schließlich resultierende Toxinmenge darstellt. So lange z. B. die Luftzufuhr die Diphtheriebazillen reichlicher Toxin produzieren lässt, die entgegenlaufende Zerstörung des fertigen Toxins durch den Luftstrom sich in geringeren Grenzen hält, wird die Kurve steigen; allmählich aber überwiegt der zerstörende Einfluss der Luft den günstigen auf die Produktion: die Kurve sinkt wieder. Dazwischen liegt also ein Maximum der resultierenden Toxinmenge bei einer bestimmten Intensität der Luftzufuhr, dessen Lage natürlich von mannigfachen Bedingungen abhängig ist, wie die Art der Kultur, Nährboden, Temperatur u. s. w. In praxi wird sich dieses Optimum nur schwer realisieren lassen; die Folge sind widersprechende Angaben über Förderung resp. Schädigung durch dieselben Agentien, wie wir später sehen werden.

Aehnlich wie Luftzufuhr mögen auch andere Faktoren wirken; namentlich Erhöhung der Temperatur könnte einerseits die Toxinproduktion, anderseits aber auch den Toxinzerfall in ganz ähnlicher Weise beeinflussen. Andererseits scheint es thatsächlich eine Reihe von Mitteln zu

geben, die die schließliche Ausbeute an Toxin beträchtlich steigern; in diesen Versuchen, durch geeignete Wahl der Nährböden, der Temperatur, durch besondere Zusätze u. s. w. die Toxinmenge zu erhöhen, ist eine beträchtliche Arbeit aufgehäuft; man kann jetzt für die wichtigsten Toxine höchst giftige Kulturen erzielen; doch sind diese Methoden ganz spezieller Natur. Eine prinzipiell für alle Toxine wichtige Methode ist wohl kaum vorhanden, die an dieser Stelle Erwähnung verlangte.

Dagegen soll schon an dieser Stelle kurz darauf hingewiesen werden, dass die Toxinlösungen durchaus nicht immer einen einheitlichen Wert besitzen. Besonders zeigt sich dieser Umstand beim Tetanusgift. Ganz abgesehen davon, dass der NICOLAIERsche Bacillus zwei ganz verschiedene Gifte, nämlich neben dem eigentlichen Krampfgift noch das Tetanolysin (s. d.) produziert, so zeigen außerdem einzelne Giftlösungen in Bezug auf ihre spezifische Wirksamkeit sehr große Differenzen, für die es bisher keine Erklärung giebt. Während das Tetanusgift im allgemeinen für Meerschweinchen beträchtlich toxischer ist als für Kaninchen, giebt es auch einzelne Giftproben, die für Kaninchen ungefähr ebenso giftig (TIZZONI) oder sogar viel giftiger sind (BEHRING), als für Meerschweinchen. Bei der sehr labilen Natur des Tetanusgiftes ist eine Aufklärung dieses hochinteressanten Phänomens noch nicht gelungen.

Sind also nun in den Kulturen der lebenden Mikroben reichliche Toxinmengen vorhanden, so muss es sich darum handeln, die Wirkung der lebenden Zellen auszuschalten, um die Gifte an sich studieren zu können. Dazu kann man nun entweder die Bakterien töten, oder man muss versuchen, die Leiber von den Giften ganz zu trennen.

Die erstere Methode, die also die toten Zellen nicht entfernt, kann uns nicht über die Wirkung des Giftes an sich Aufschluss geben, da auch die toten Leiber noch bestimmte chemische und physiologische Wirkungen haben, die das Bild trüben müssen. Glücklicherweise ist für die echten Toxine diese früher angewandte Methode zu entbehren, und thatsächlich völlig außer Gebrauch gekommen.

Es gelingt nämlich, die echten Toxine von ihren Mutterzellen mittelst Filtration durch bakteriendichte Filter zu trennen. Hauptsächlich benutzt man dazu Porzellanfilter oder CHAMBERLANDsche Kerzen, auch Infusorienerde und Kalk (s. Methoden).

Es geht dabei bei Filtration größerer Mengen das Toxin restlos in das Filtrat über; die zurückbleibenden Zellen haben nur noch so viel Giftwert, als der Menge des ihnen mechanisch anhaftenden Toxins entspricht, von dem sie durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung befreit werden können. In ihren Leibern enthalten sie dagegen kein echtes Toxin mehr, das ihnen etwa durch Zerstörung ihrer Körperlichkeit (Aufquellen in Alkalien) entzogen werden könnte, wie das z. B. H. KOSSEL[8] bei Diphtheriebazillen zeigen konnte. Wohl aber können diese toten Leiber noch Gifte ganz anderer Art, Bakterienproteïne enthalten, die indessen mit der spezifischen Giftwirkung nichts zu thun haben (s. unten).

Es folgt aus alledem, dass die typischen Toxine freie Sekrete sind; Stoffe, die physiologisch von der Bakterienzelle in die umgebenden Medien hinein abgeschieden werden. Sie folgen denselben Normen wie die echten Enzyme; in derselben Art, wie die Pankreasdrüsen das Trypsin, die drüsigen Zellgebilde der Kleberschicht die Diastase absondern, so sondert die Zelle des Diphtherieerregers das Diphtherietoxin ab; die entgegenstehenden Annahmen, dass erst mit dem Zerfall der

Zelle das Gift frei würde (Gamaleïa[9]), entbehren für die Toxine im engeren Sinne der Begründung.

Freilich gilt das mit Sicherheit nur für die typischen Toxine, besonders der Diphtherie und des Tetanus. Bei anderen liegen die Verhältnisse sehr viel unklarer.

Wie wir später sehen werden, ist es z. B. bei Cholera und Typhus überhaupt noch fraglich, ob sie echte Toxine im Sinne unserer Definition bilden. Wenn dies aber der Fall ist, so werden sie sicherlich nicht in beträchtlicher Menge frei sezerniert, sondern haften zum mindesten der lebenden Zelle fest an. Nur beim Zerfall der Zelle nach dem Absterben werden sie in beschränkter Menge frei, ebenso in alternden Kulturen; dabei werden aber die Giftstoffe schon stark verändert, in sekundäre, beständigere Produkte übergeführt, die nicht mehr die Charaktere eines echten Haptines zeigen. Wir werden darauf später zurückkommen.

Ein derartiges Festhaften von aktiven Stoffen in der lebenden Zelle ist ganz analog wie bei gewissen Fermenten[10]. Wir wissen, dass die Hefezelle außer der von ihr in geringer Menge frei sezernierten Diastase noch eine Reihe von anderen Enzymen, Invertase, Maltase u. s. w., enthält, die nur nach Abtötung oder Lähmung des Zellprotoplasmas oder nach Zermalmung ihrer Wand, wie die Zymase, austreten können, und wir wissen ferner, dass die Monilia candida ihre Invertase überhaupt nicht in die umgebenden Medien abgiebt.

Hat man nun durch Filtration die Toxinlösung von den Bakterienleibern befreit, so kann man entweder die erhaltene Lösung, die noch sämtliche Bestandteile des Nährbodens, sowie unter Umständen noch andere Stoffwechselprodukte der Bakterien enthält, direkt zu physiologischen Versuchen verwenden. Einige ganz rohe Versuche in Bezug auf das Verhalten des Toxins gegen physikalische und chemische Faktoren gestattet außerdem auch dieses Gemisch schon.

Zur bequemeren Aufbewahrung kann man ferner diese Lösung unter Anwendung verschiedener Vorsichtsmaßregeln konzentrieren, ja sogar zur Trockne bringen, ohne das Toxin wesentlich zu schädigen. Die Hauptsache dabei ist Vermeidung von Temperaturen über 45°, weshalb man am besten im Vacuum arbeitet, ferner die Abschwächung etwaiger Säuren oder starker Basen.

Zur genauern Untersuchung der Toxine bedarf es hingegen umständlicher Reinigungsprozesse, um sie möglichst von allen Beimengungen zu befreien. Das einfachste Verfahren ist die Dialyse, die indessen das Toxin nur von den der Kultur beigemengten Salzen und Peptonen befreit, die Eiweißstoffe dagegen nicht absondert. So musste man denn kompliziertere Methoden ersinnen, um eine möglichst weitgehende Isolierung der Toxine zu erzielen. Angewendet werden vor allem die Ausfällung mittelst Ammonium- oder Magnesiumsulfat mit nachfolgender Dialyse und ferner die Ausfällung mittelst Schwermetallsalzen und nachfolgender Zerlegung der entstandenen Doppelverbindungen. Führt die erstere Methode nur zu festen, konzentrierteren, aber auch im entferntesten noch nicht reinen Toxinpräparaten, die praktischen Zwecken nutzbar gemacht werden können, so ist die zweite Methode die einzige, die zu einigermaßen reinen Toxinpräparaten führt. Ihre Details, die besonders von Brieger und seinen Schülern ausgearbeitet sind, werden uns im speziellen Teil näher beschäftigen. Es sind außerordentlich mühselige und große Sorgfalt erheischende Methoden, die im wesentlichen auf der Fällung mit Zink-, Blei- oder Quecksilbersalzen beruhen. Es

fallen dann Doppelverbindungen der Toxine mit diesen Salzen aus, die nun, sei es durch Schwefelwasserstoff, sei es mit Hilfe von kohlensauren oder phosphorsauren Alkalisalzen, wieder zerlegt werden. Durch Filtration oder Dialyse erhält man dann Lösungen, aus denen durch Eindampfen im Vacuum Präparate gewonnen werden, die im günstigsten Falle an Toxin sehr reich sind. Immer jedoch enthalten sie noch beträchtliche Mengen von Beimengungen, sei es anorganischer (Asche) oder organischer Natur (Eiweißstoffe). Ein reines Bakterientoxin ist bis heute gerade so wenig bekannt, wie ein reines Enzym, und es ist auch für die nächste Zukunft kaum zu erwarten, dass seine Gewinnung glücken wird. Selbst von ihren noch nicht reinen, wenn gleich relativ sehr wenig Beimengungen enthaltenden Präparaten erhielten Brieger und Boer so winzige Mengen, dass an eine weitere Reinigung gar nicht gedacht werden konnte. Auch die Versuche, auf eiweißfreien Nährböden zu reinen Toxinen zu gelangen (Uschinsky[6]), haben sehr wenig befriedigende Resultate ergeben.

So ist denn über die chemische Natur der Bakterientoxine so gut wie nichts bekannt. Gerade wie die Enzyme, mit denen sie ja in engen Beziehungen stehen, hielt man sie zunächst für Eiweißkörper und nannte sie Toxalbumine. Je intensiver man sich indessen bemühte sie zu reinigen, desto mehr kam man zu der Ansicht, dass die Eiweißsubstanzen nur allerdings sehr schwer zu entfernende Beimengungen sind, dass aber die reinen Toxine höchstwahrscheinlich nicht Eiweißkörper im gewöhnlichen Sinne sind. Und Brieger selbst, der den Begriff der Toxalbumine geschaffen hatte, gelang es Toxinpräparate herzustellen, die die gewöhnlichen Eiweißreaktionen nicht mehr zeigten (s. b. Tetanusgift); ebensowenig gaben die auf eiweißfreien Nährböden erzeugten Toxine diese Reaktionen. Das ist die einzige — negative — Kenntnis, die man von der Konstitution der Toxine hat; sonst muss man sich damit begnügen, anzunehmen, dass es hochmolekulare Körper sind, den Eiweißstoffen wahrscheinlich verwandt, mit ihnen in gewissen Eigenschaften korrespondierend, besonders nahestehend aber den ebenfalls in ihrer Konstitution noch völlig rätselhaften Fermenten, mit deren Eigenschaften sie in ihren Reaktionen und ihrer Wirksamkeit die weitgehendsten Analogieen zeigen.

Diese Analogieen treten besonders dann ins hellste Licht, wenn man die Beeinflussung der bakteriellen Toxine durch äußere Faktoren mit dem Verhalten der Fermente in gleicher Hinsicht vergleicht. Es ist fast bis in alle Einzelheiten dasselbe Bild.

Besonders charakteristisch für die Toxine ist ihre ungemeine Empfindlichkeit, zumal gegen Erwärmen. In ihrer natürlichen Lösung gehen sie bei Temperaturen von über 50° bald zu Grunde; 80° vernichtet ihre Wirksamkeit sofort, doch schon bei 45° werden sie langsam zerstört. Dabei sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Toxinen gering. Trockene Hitze ertragen sie dagegen gut. Feste Präparate können bis über 100° erhitzt werden, ohne Schaden zu erleiden; 150° dagegen scheint auch sie zu vernichten.

Interessant ist, dass sie auch in wasserfreien Flüssigkeiten, z. B. Amylalkohol bis weit über 80° erhitzt werden können, und dass auch manche Salze, wie z. B. Natriumsulfat, ihre Resistenz gegen Erwärmen erhöhen (Buchner[11]).

Tiefe Temperaturen lähmen zwar ihre Wirksamkeit, schädigen sie selbst aber nicht.

Alles dies ist genau wie bei den Fermenten[10].

Noch empfindlicher als die Fermente sind die Toxine gegen Licht. In wässeriger Lösung wird sowohl Diphtherie- wie Tetanusgift vom Sonnenlicht wie auch vom diffusen Tageslicht sehr bald zerstört. (Tetanusgift nach KITASATO[12] in 18 Stunden). Trocken oder in Suspension in wasserfreien Flüssigkeiten sind sie unempfindlich gegen Licht.

Auch der elektrische Strom kann den Toxinen schädlich sein, doch sind es nur Gleichströme, während hochgespannte Wechselströme dem Tetanusgift gar nichts schaden (MARMIER[13]).

Selbst das bloße Stehenlassen in Lösung, unter allen Kautelen, im Dunkeln, führt zur langsamen Abschwächung der Gifte, die, wenigstens bei der Diphtherie und einigen anderen Giften, in Toxoïde zerfallen (s. u.). Bei anderen Giften ist die Existenz von Toxoïden nicht sicher nachgewiesen.

Gegen fast alle chemischen Agentien sind die Toxine sehr empfindlich.

Sauerstoff, auch so verdünnt wie in der Luft, wirkt eminent schädlich. An der Luft, besonders bei gleichzeitiger Belichtung, verlieren die Toxine schnell ihre Giftigkeit, besonders das Tetanospasmin, das schon beim Filtrieren sehr geschwächt wird.

Im allgemeinen sind alle Oxydationsmittel sehr schädlich, auch Wasserstoffsuperoxyd. SIEBER[14] fand, dass Calciumsuperoxyd Diphtherie- und Tetanusgift vollkommen entgiftet (1000 letale Dosen in wenigen Stunden). Er fand ferner die Oxydasen der tierischen Gewebe auf bakterielle Toxine wirksam, auf Abrin aber nicht. Auch bei gleichzeitiger Injektion von Oxydase und Toxin blieb das Versuchstier gesund. Auch eine pflanzliche Oxydase (aus der Schwarzwurzel) erwies sich als wirksam, die Peroxydasen, die nur bei Gegenwart von Hydroperoxyd Guajak bläuen, dagegen nicht. Interessant ist seine Angabe, dass Fibrin aus dem Blute hochimmuner Pferde eine das Diphtheriegift zerstörende Oxydase enthalten soll, gewöhnliches Fibrin nicht. Ob das nicht eher noch anhaftendes Antitoxin gewesen ist, lässt sich dabei aber nicht ausschließen.

Ueber die Wirkung anderer chemischer Stoffe ist einiges wenige bekannt. Starke Basen und Säuren wirken natürlich vernichtend, schwache Basen schädlich, sehr schwache Säuren, besonders die organischen wahrscheinlich fördernd. Ueber den Einfluss von Neutralsalzen und zahlreichen anderen Stoffen speziell auf Tetanusgift haben FERMI & PERNOSSI[15] Untersuchungen angestellt. Sie wirken bald im guten, bald im schlechten Sinne auf die Toxizität.

Indifferente Gase, wie CO_2, H, CO, sind ohne Einfluss. Nur vom H_2S beobachtete BRIEGER[16] eine schädigende Einwirkung auf Tetanustoxin, wenn er es 4 Tage damit im verschlossenen Rohr digerierte.

Protoplasmagifte, wie Karbol, Chloroform u. s. w. sind ohne wesentlich schädigende Bedeutung. Alkohol ist sehr schädlich. Nach SALKOWSKI[17] ist besonders Salicylaldehyd ein energisch schädigendes Mittel, ferner aber auch Chloroform und Formalin.

Jod und Schwefelkohlenstoff haben wahrscheinlich eine ganz besondere Wirkung, insofern sie nur die toxophore Gruppe anzugreifen und zur Toxoïdbildung zu führen scheinen (EHRLICH[18]); ähnlich scheint Thymusextrakt zu wirken (BRIEGER, KITASATO und WASSERMANN[19]).

Schicksale der Toxine im Organismus.

Nach Einführung von Toxinen in die Blutbahn empfänglicher Tiere verschwinden sie ziemlich schnell. Nach kurzer Zeit ist das Blut einerseits völlig toxinfrei, wie die Versuche von BOMSTEIN, CROLY, BRUNNER am Diphtheriegift (s. d.) darthun, und andererseits ist das Gift bereits irgendwo fest gebunden, im Latenzstadium seiner Wirkung, wie die Arbeiten von DÖNITZ[20] u. a. beweisen. DÖNITZ konnte vergiftete Tiere schon nach wenigen Minuten durch Antitoxininjektionen nicht mehr retten, da das Gift dem Gegengift nicht mehr frei gegenübertrat. Nur durch sehr große Dosen lässt sich noch binnen einer gewissen Zeit die Bindung Toxin-Körperzelle zerreißen, die also latent bereits vorhandene Intoxikation heilen; doch hat auch dies eine zeitliche Grenze; besonders beim Tetanus können nach Ablauf einer bestimmten Frist selbst ungeheuere Dosen Antitoxin nicht mehr retten. Hierin liegt eine der Ursachen für die mangelhaften therapeutischen Erfolge in der Heilserumtherapie des Tetanus.

Das Toxin als solches entzieht sich im Körper den Nachforschungen, wenn man geringe Dosen einführt. Injiziert man empfänglichen Tieren eine einfach letale Dosis oder ein geringes Multiplum dieser Menge, so verschwindet das Gift rasch aus dem Blute und lässt sich auch in den Organen mittelst des Tierversuches nicht mehr nachweisen. Das Gift ist dann also an die spezifisch empfänglichen Organe fest gebunden. Auch durch den Harn wird es nicht ausgeschieden (GOLDBERG[21]).

Bei sehr großen Dosen dauert das Verschwinden einige Zeit, es kann dann auch im Harn auftreten[22]. Es ist dies auch ganz erklärlich; auf so plötzliche Ueberschwemmung mit gewaltigen Giftmengen sind die Rezeptoren nicht eingerichtet, so dass dann auch ein kleiner Teil des Toxins die Nierenbarriere durchbricht und im Harn erscheint. Die Thatsache des Verschwindens des Toxins gab einen der Gründe für die Aufstellung der sog. »Fermenttheorie« des Tetanus ab: Das echte Toxin soll erst sekundär im Organismus ein anderes Gift abspalten, auf das die Antikörper nicht mehr reagieren (darum soll der Tetanus nach der Vergiftung nicht heilbar sein [s. o.]), und das ohne Inkubationszeit schnell, alkaloïdähnlich, wie Strychnin wirken soll. COURMONT[23] u. a. wollen bisweilen ein solches Gift in den Organen von Tetanusleichen gefunden haben. Wir werden an geeigneter Stelle diese Theorie eingehend prüfen und zu zeigen versuchen, dass sie zum mindesten überflüssig ist; das Verschwinden der Toxine einerseits und die Nichtheilbarkeit andererseits folgen ohne Hilfshypothesen aus der Seitenkettentheorie ganz ohne Zwang.

Dies gilt aber alles nur für die giftempfindlichen Tiere. Wesentlich anders gestaltet sich das Schicksal der Toxine, wenn sie in die Blutbahn refraktärer, von Natur immuner Tiere gelangen.

Die natürliche Immunität ist eine durchaus noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärte Frage. Sie ist aber sicherlich ein außerordentlich komplexes Phänomen, gründlich verschieden besonders sind ihre Erscheinungsformen und ihre Ursachen in Bezug auf die natürliche Immunität gegen Gifte einerseits und gegen lebende Bakterien andererseits. Bei den Toxinen kommt nur die natürliche antitoxische Immunität in Frage.

Diese kann a priori zwei Ursachen haben. Entweder finden sich im Körper des natürlich immunen Tieres Gegengifte, die das eingedrungene Gift paralysieren, oder die Zellen des Tieres sind gegen das Gift immun: es ist für sie ein völlig indifferenter Stoff.

Beides kommt vor; wir werden später sehen, dass normale Sera, speziell Pferdeserum, Antitoxine enthalten, die gegen kleine Toxindosen schützen; interessant ist vor allem, dass nach Wassermann[24] ca. 80 bis 85% aller Menschen nicht unbedeutende Mengen Antitoxin gegen Diphtheriegift in ihrem Serum enthalten. Jedoch sind diese Thatsachen nicht allein geeignet, die natürliche antitoxische Immunität zu erklären, denn solche Antitoxine finden sich ausschließlich in den Seris empfänglicher Lebewesen. Dagegen enthalten gerade die normalen Sera der refraktären Tiere keine Spur von Antitoxinen.

Diese Thatsache war schwer verständlich, bis es Ehrlich gelang, sie durch seine Seitenkettentheorie nicht nur zu erklären, sondern sie geradezu zu einer der festesten Stützen seiner Anschauung zu machen. Wo keine passenden Rezeptoren (empfindliche Gruppen in den Körperzellen) sind, kann kein Toxin angreifen; es besteht also Giftfestigkeit; ebensowenig kann aber in solchen Fällen eine Abspaltung von Seitenketten, eine Antitoxinbildung eintreten. Das Blut absolut refraktärer Tiere darf also nach dieser Anschauung keine Antitoxine enthalten.

Interessant aber ist die Frage, wie sich in solchem Organismus die in die Blutbahn eingeführten Toxine verhalten. Es war durchaus möglich, dass diese leicht zersetzlichen, so außerordentlich empfindlichen Substanzen in der Blutbahn schnell zerstört werden könnten, auch ohne ihre schädlichen Wirkungen ausgeübt zu haben, oder dass sie sehr schnell durch die Exkrete wieder aus dem Körper herausgeschafft werden würden.

Beides ist nicht der Fall. Wir finden das sonderbare Schauspiel, dass diese so äußerst aktiven Substanzen, die unter günstigen Bedingungen Wirkungen von geradezu staunenerregender Energie entfalten, im Blute der refraktären Tiere wie die harmlosesten, indifferentesten chemischen Stoffe relativ lange Zeit unverändert bleiben, bis sie schließlich langsam in den Stoffwechsel hineingezogen und allmählich restlos verbrannt werden.

Es geht daraus hervor, dass bei diesen Tieren die Avidität zwischen Gift und Körperzelle eine viel geringere sein muss, als bei empfänglichen. Zwischen empfänglichen und refraktären Tieren herrscht aber kein absoluter Unterschied, sondern nur ein gradueller; die Avidität der Körperzellen (Rezeptoren) nimmt allmählich ab vom hochempfänglichen bis zum äußerst wenig empfänglichen Tier. So kreist bei der Taube das Tetanusgift in einer für Mäuse vielhundertfach tödlichen Dosis unverändert im Blute. Giebt man aber noch höhere Dosen, so erkrankt die Taube. Es liegt hier also keine völlige Immunität vor, sondern nur eine sehr geringe Avidität der Rezeptoren. Noch geringere Avidität besitzen nach Metchnikoff[25, 26] und Fermi & Pernossi[15] einige poikilotherme Tiere.

Metchnikoff fand, dass bei Fischen, Schildkröten, Alligatoren sowie Arthropoden sich das Toxin unverändert im Blut erhält, ohne Antitoxin zu erzeugen; nur bei Alligatoren erhielt er nach langer Einwirkung (58 Tage) etwas Antitoxin, ebenso bei alten Kaimans, bei denen er durch Erwärmen der Tiere auf 30° diese Antitoxinbildung in wenigen Tagen erzielen konnte.

Irgendwelche Krankheitserscheinungen konnte er dabei nicht beobachten. Ganz ähnliche Verhältnisse fanden FERMI und PERNOSSI bei Schlangen, Tritonen und Turteltauben.

Mit besonderem Eifer hat man das Huhn als Versuchstier für Tetanusgift benutzt, weil es zwar sehr widerstandsfähig, aber doch nicht völlig refraktär gegen Tetanus ist. METCHNIKOFF giebt an, dass man bei Hühnern das Toxin im Blut und den Ovarien wiederfinden kann, und dass sich später geringe Antitoxinmengen zeigen; ASAKAWA[27] fand, dass Hühnerblut das eingeführte Toxin bis zum 7. Tage fast unvermindert aufbewahrt, und dass es dann langsam verschwindet, ohne ausgeschieden zu werden.

ASAKAWA fand im Hühnergehirn und Rückenmark gar kein Toxin, während er es sonst in allen Geweben fand; das liegt wohl vor allem daran, dass in den anderen Geweben das darin enthaltene Blut Toxingehalt vortäuschte, während im Zentralnervensystem nur wenig Blut vorhanden ist; andererseits ist es aber auch sehr wahrscheinlich, dass geringe Toxinmengen doch dort durch Bindung an einzelne Rezeptoren verschwinden; denn absolut refraktär ist eben das Huhn gegen Tetanus nicht; und man kann auch geringe antitoxische Wirkung des Hühnergehirns konstatieren. Dafür spricht auch, dass das Huhn bei direkter intercerebraler Einführung von Tetanusgift an Tetanus erkrankt.

Nach der Anschauung von EHRLICH und WASSERMANN ist also die mangelnde Avidität zwischen Toxin und Körperzelle (Rezeptor) die Hauptursache der natürlichen antitoxischen Immunität. Wo das Gift frei kreist und von den Rezeptoren gar nicht oder nur in geringen Mengen gebunden wird, kann die toxophore Gruppe nicht energisch in Wirksamkeit treten; eine schwere Schädigung bleibt also aus.

Indessen ist auch die mangelnde Avidität nicht immer der Grund der natürlichen Immunität. So fand MORGENROTH[28] beim Frosch, dass das Tetanusgift schon in der Kälte fest gebunden ist, ohne dass das Tier erkrankt; hier ist also die toxophore Gruppe unwirksam; ihre Wirkung tritt aber sofort hervor, sobald man den Frosch auf ca. 30° erwärmt.

Diese Anschauungen über die Avidität des Giftes zur lebenden Zelle und die spezifische Bindung werden gestützt durch experimentelle Befunde. WASSERMANN[29] fand, dass frische Zentralnervensystemsubstanz empfänglicher Tiere beträchtliche Mengen Tetanusgift bindet. Uebereinstimmend damit fanden METCHNIKOFF und ASAKAWA, dass das Gehirn u. s. w. wenig empfänglicher Tiere wenig bindet, um so weniger, je weniger empfänglich das Tier ist. So bindet Hühnergehirn schwach, Schildkrötengehirn gar nicht. Eine weitere Unterstützung dieser Anschauung liefern Versuche, die darthun, dass bei denjenigen Tieren, bei denen sich das Tetanusgift intra vitam auch an Rezeptoren bindet, die nicht an Zellen des Zentralnervensystems haften, wie z. B. bei Kaninchen, auch die Emulsionen anderer Organe, z. B. der Milz, Tetanusgift binden. (WASSERMANN.)

Schicksale der Toxine im Digestionstractus.

Besonderes Interesse bot die Frage, was aus den Toxinen wird, wenn sie vom Magen oder Darmkanal aus eingeführt werden. Alle Beobachter sind darin einig, dass alle Toxine, auch Schlangengift u. s. w., mit alleiniger Ausnahme des Ricins, vom Magen aus überhaupt un-

wirksam sind. Dass diese Toxine auch vom Mastdarm aus nicht wirken, zeigte Gibier[30]. Charrin & Cassin[31] gaben an, dass vom Darm aus Toxine resorbiert werden, wenn die Schleimhaut lädiert wird.

Nencki & Schoumow-Simanowski[32] fanden, dass selbst große Dosen von keinem Teil des Verdauungstractus aus resorbiert werden, dass nur bei ungeheuerlichen, mehr als 100000fach letalen Dosen schließlich Vergiftungserscheinungen auftreten.

Im großen und ganzen werden also Toxine vom normalen Intestinaltractus aus nicht resorbiert. Sie müssen also entweder unverändert passieren und sich im Kote wiederfinden, oder sie werden restlos zerstört. Das erstere nahm für Tetanus Ransom[33] an, doch haben alle Nachuntersucher, besonders Nencki und Schoumow-Simanowski (l. c.) und Carrière[34] selbst bei sehr großen Gaben (100000fach letale Dosis) keine Spur im Kote wiederfinden können, ebensowenig fand Carrière irgendwelche antitoxische Funktion des Serums nach Einführung des Toxins per os. Répin[35] fand zwar Abrin, aber weder Diphtheriegift noch Cobragift in den Faeces wieder.

Es wird also zerstört. Dafür können drei Faktoren in Betracht kommen: Die lebende Darmwand, die Darmbakterien (Fermi und Pernossi) und die Sekrete des Darmes.

Nach den übereinstimmenden Resultaten der an Pawlowschen Hunden ausgeführten Versuche von Nencki (l. c.) und den von Carrière (l. c.) mit Fermentpräparaten angestellten, sind es unzweifelhaft die Verdauungsfermente als solche, die die Toxine entgiften. Carrière fand schon die Speicheldiastase schädlich, Pepsin nicht sehr wirksam, Trypsin schon eher, besonders aber die Galle. Nencki erzielte mit seinen reinen sterilen Fistelsäften folgende Ergebnisse: Pepsin an sich zerstört Bakteriengifte (Abrin nicht). Die Säure ist dabei gleichgiltig, da nach fast völliger Neutralisierung das Resultat das gleiche war, wie auch schon Charrin[36] gefunden hatte. Pankreassaft allein zerstört Diphtherietoxin besser als Tetanustoxin. Dieses ist besonders gegen eine Mischung von 3 Teilen Pankreassaft und 1 Teil Galle empfindlich.

Eine Immunisierung durch gleichzeitige Einführung von Galle gelang nicht. Charrin & Levaditi[36] injizierten Diphtheriegift (100 letale Dosen) in frisch herausgenommenes Pankreas und fanden es nach 22 Stunden völlig zerstört. Muskelplasma oder auf 70° erwärmtes Pankreas waren wirkungslos. Die Darmschleimhaut und die Bakterien des Darmes sind nach Carrière nicht anzuschuldigen.

Wirkungsart der Toxine.

Die Toxine wirken, wie oben bereits auseinandergesetzt, vom Verdauungskanal aus absolut nicht. Man muss sie also dem Organismus auf anderen Wegen zuführen. Die gebräuchlichste Methode ist die subkutane Injektion, gerade wie bei der Vergiftung mit lebenden Bakterien.

Noch wirksamer sind die Einführungen direkt in die Blutbahn (intravenös) ferner intraperitoneal und intercerebral, resp. subdural, wie man sie namentlich bei Tetanus- und Gonokokkengiften angewendet hat, und die bisweilen angewendete Einspritzung in die Nerven nach Homén.

Bei der Wirksamkeit der Toxine sind namentlich zwei Punkte von grundlegender Wichtigkeit: Die Spezifizität und die Inkubationszeit.

Die Spezifizität ist eine der hervorstechendsten Eigenschaften der echten Toxine. Zwar findet man auch mehr oder weniger weitgehende Giftfestigkeit gegen krystalloïde Gifte: Bekannt sind die relative Unschädlichkeit des Kantharidins für den Igel, des Atropins für Tauben. Doch sind das nur Abschwächungen des Giftwertes, keine absoluten Resistenzen. Die Bakterientoxine aber sind zum Teil völlig unschädlich für refraktäre Tiere, während sie auf empfindliche sehr energische Wirkungen ausüben.

Das Wichtigste aber dabei ist, dass die refraktären Tiere das Gift nicht etwa zerstören, sondern dass es als vollkommen gleichgiltiger Stoff unverändert in ihrem Blute kreist.

So entsteht das paradoxe Phänomen, das wir soeben ausführlich geschildert haben, dass man mit dem Blute eines anscheinend völlig gesunden Huhnes, dem man große Dosen Tetanusgift injiziert hat, Mäuse mit tödlichem Tetanus vergiften kann. Wo eben das Toxin keine passenden Rezeptoren findet, da kann es nicht eingreifen: die toxophore Gruppe tritt gar nicht in Wirksamkeit, infolge dessen ist das Toxin ein vollkommen indifferenter Körper, den der Körper so wenig beachtet, dass er ihn nicht einmal schnell zu zerstören versucht. Auch diese Erscheinung ist wohl aus der Seitenkettentheorie zu erklären; alle Nahrungsstoffe, soweit sie nicht einfach chemisch durch die Säfte und ihre Fermente zerlegt werden, sollen ja nach Ehrlich als Haptine gebunden und so in den Machtbereich der destruktiven und assimilatorischen Kräfte des Protoplasmas gebracht werden. Da aber das Toxin überhaupt nicht gebunden wird, wird es auch gar nicht zerstört, nicht einmal den Nährstoffen gleich behandelt.

Die Spezifizität der echten Toxine fällt völlig mit der der lebenden Bakterien zusammen.

Charakteristisch ist ferner für alle bisher bekannten Bakterientoxine, dass sie nicht momentan oder nach ganz kurzer Zeit, wie die tödlichen Gifte des Pflanzenreiches ihre Wirkungen entfalten, sondern dass ihre Toxizität sich erst nach Ablauf einer bestimmten Zeit, der Inkubationszeit kund giebt. Auch darin gleichen sie völlig der Wirksamkeit ihrer lebenden Mutterzellen. Die Inkubationszeit schwankt nicht nur mit der Natur der Toxine, sondern ist auch von anderen Faktoren, der zugeführten Dosis, der Körpertemperatur u. s. w. abhängig. Doch hat die Abhängigkeit speziell von der Dosis eine Grenze; es verhält sich nicht etwa die Inkubationszeit umgekehrt proportional der Toxinmenge; selbst bei vielfach tötlichen Dosen bleibt eine gewisse Inkubationszeit bestehen, die dann durch keine weitere Erhöhung der Dosis mehr verkürzt werden kann. Ein sehr interessantes Phänomen ist hierbei, dass man beim Tetanus des Frosches durch Abkühlen die Inkubationszeit beliebig verlängern kann; wenn man einen Frosch nach der Einführung des Giftes dauernd bei 8—10° hält, erkrankt er überhaupt nicht, bei 30° tritt dagegen nach einer bestimmten Zeit der tötliche Tetanus ein; unterbricht man nun das Erwärmen, so kann man den Frosch beliebig lange bei 8° bewahren; bei steigender Temperatur tritt dann nach Ablauf des Restes der Inkubationszeit der Starrkrampf auf (Morgenroth[28]).

Toxoïde und Toxone.

Nach der Seitenkettentheorie müssen wir die Toxine ansehen als Körper, die zwei sterisch bestimmte Gruppen enthalten; die haptophore Gruppe und die toxophore Gruppe. Wenn wir uns nun

vorstellen dürfen, dass unter gewissen Umständen die toxophore Gruppe so verändert wird, dass ihre charakteristische Wirkungsenergie verloren geht, die haptophore dagegen ungeändert bleibt, so würden Stoffe resultieren, die zwar noch die Fähigkeit haben, sich an Rezeptoren, seien es freie (Antitoxine) oder gebundene (Körperzellen) zu binden, ohne aber giftig zu sein. Solche Stoffe hat nun EHRLICH beim Diphtherietoxin genauer untersucht und ihre große Bedeutung für den toxischen Wert der Giftlösungen und die Einstellung der Heilsera festgestellt, worauf wir im nächsten Kapitel ausführlich eingehen werden. Diese »Toxoïde« sind also ungiftige, aber sich noch spezifisch bindende Haptine. Sind sie sekundäre Umwandlungsprodukte der echten Toxine, so bezeichnet man sie als Toxoïde im engeren Sinne; es giebt aber auch primäre Bakterienprodukte, die dieselbe haptophore Gruppe binden können wie das Toxin, die aber eine andere, sehr viel schwächer wirkende toxophore Gruppe besitzen, geringe Wirkungen eigener Art auslösen, wie sie EHRLICH und MADSEN bei der Diphtherie festgestellt haben; man bezeichnet diese primären Stoffe, die also ein zweites Sekretionsprodukt der Bakterien darstellen, als Toxone.

Toxoïde sind mit Sicherheit bekannt von der Diphtherie (EHRLICH) vom Tetanolysin (s. d.) MADSEN[37]) und vom Staphylotoxin (NEISSER und WECHSBERG, s. d.[38]), für das Ricin von JACOBY[39] sehr wahrscheinlich gemacht.

Indessen spricht doch sehr vieles dafür, dass auch die anderen Bakteriengifte zum Teil die Fähigkeit der sekundären Toxoïdbildung haben, z. B. Tetanus, worauf wir im speziellen Teil zurückkommen werden.

Irgendwelche näheren Kenntnisse über die Toxoïde und Toxone besitzen wir nicht. Da sie auch spezifische Haptine sind, erzeugen sie auch Antitoxine, wie MADSEN & DREYER[40] an den Diphtherietoxonen zeigen konnten.

Verhalten der Toxine zu den Antitoxinen.

Wir haben schon in der Einleitung es als eine zur Begriffsbestimmung des Toxins ganz wesentliche Eigenschaft desselben hingestellt, dass die echten Toxine im Körper des angegriffenen Wesens ein spezifisches Gegengift, ein Antitoxin erzeugen. Diese Thatsache, auf die zuerst EHRLICH[41] bei seinen grundlegenden Versuchen über ein den Bakterientoxinen nahestehendes pflanzliches Gift, das Ricin, gestoßen ist, ist heute so fest fundiert, dass wir eben die Antitoxinbildung als eine integrierende Eigenschaft des echten Toxins ansehen müssen. Die Bedeutung dieser Antitoxinbildung im Organismus für den Ablauf der Infektionskrankheiten, für das Zustandekommen der erworbenen Immunität und die Verwertung dieser Beziehungen in der monumentalen Seitenkettentheorie wird an einer anderen Stelle dieses Werkes von berufenster Seite abgehandelt werden.

An dieser Stelle sollen nur empirisch die Beziehungen zwischen dem Antitoxin und seinem Toxin so genau besprochen werden, als sich dieses schwierige Gebiet nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse, die wir den unermüdlichen, klassischen Arbeiten EHRLICHS zum größten Teil verdanken, präzisieren läßt.

Nach der Seitenkettentheorie können nur solche Gifte als echte Toxine wirken, die zu bestimmten Zellen eine spezifische Affinität be-

sitzen. Ehrlich nimmt zur Veranschaulichung dieser spezifischen Affinität an, dass beide Teile, das Toxin einerseits und die anzugreifende Zelle andererseits je eine Atomgruppe in ihrem Protoplasma besitzen, die gegenseitig aufeinander angepaßt sind, sich darum binden und so das Toxin durch diese Bindung in den unmittelbaren Bereich der Zellen bringen. Als erster Akt der Toxinwirkung vollzieht sich also eine Anlagerung des Giftes an die Zelle vermittelst der beiderseitigen »haptophoren« Gruppen. Durch diese Anlagerung wird nun die Zelle in den Wirkungskreis des Toxins gebracht und nun vollzieht sich als zweite Phase die spezifische Einwirkung des Giftes auf die Zelle, eine Funktion einer zweiten spezifischen Gruppe, der »toxophoren« Gruppe.*)

Die Toxine binden also die haptophoren Gruppen der Zellen, die an ihren »Seitenketten« wirksam sind. Werden nun, wie bei der künstlichen Immunisierung, derartige mit haptophoren Gruppen ausgerüstete Seitenketten im Uebermaß produziert und frei in die Körpersäfte, speziell das Blutserum abgeschieden, so behalten diese haptophoren Gruppen ihre Fähigkeit, die entsprechenden haptophoren Gruppen des Toxins zu binden, bei. Diese abgestoßenen Seitenketten stellen also das spezifische Antitoxin gegen das Toxin dar.

Aus dieser Vorstellung ergeben sich nun ohne weiteres zwei sehr wichtige Gesichtspunkte für das gegenseitige Verhältnis des Toxins zum Antitoxin. Es werden nämlich dadurch zwei naheliegende Möglichkeiten einer Beeinflussung des Giftes durch seinen spezifischen Antikörper von vornherein ausgeschlossen, nämlich eine direkte Zerstörung**) des Giftstoffes im ganzen, wie er etwa durch eine starke Säure zerstört werden möchte; und ferner auch ein Einfluss des Antitoxins auf die spezifisch schädliche, die toxophore Gruppe des Giftes, sowie etwa die Giftigkeit des Anilins durch Einführung von Essigsäure in seine giftwirkende Aminogruppe wesentlich herabgesetzt wird. Beides ist mit der Seitenkettentheorie unvereinbar, es kann sich um eine Beeinflussung nur in dem Sinne handeln, dass das Antitoxin die haptophore Gruppe des Toxins absättigt und es dadurch nur an der Möglichkeit hindert, seine toxophore Gruppe durch Anheften an die Zelle zur Wirksamkeit gelangen zu lassen, während sie in Wirklichkeit in ihrer giftigen Kraft unverändert bleibt.

Während wir hier diese grundlegende Anschauung als Konsequenz der von uns als heuristisches Prinzip angenommenen Seitenkettentheorie gezogen haben, ist in Wirklichkeit natürlich die Entwicklung umgekehrt gewesen. Man hat in mühevollen Versuchen zuerst sich zur Ueberzeugung von der Richtigkeit dieser Thatsache durchzuarbeiten gesucht, um sie dann als wichtige Stütze für die Theorie zu verwenden. Ehrlich und Behring sind zuerst der Ansicht gewesen, dass

---

*) Nur von Atomgruppen in einer Substanz ist die Rede, niemals aber hat Ehrlich behauptet, dass ein Toxin aus zwei Substanzen, einer haptophoren und einer toxophoren, besteht, wie ihm dies Danysz (Ann. Past., 1899, 581) unterschiebt. D., der die Vorgänge bei der Plasmatolyse mit der Toxinwirkung zusammenwirft, hat Ehrlich missverstanden.

**) Wie Ehrlich früher selbst annahm. Diese Ansicht ist wohl nur noch von historischem Interesse. Eine Kritik der anderen Ansicht, dass das Antitoxin nur auf die Zellen immunisierend wirkt und sie gegen das Toxin fest macht, gehört nicht in dieses Kapitel. Nur soweit sie sich auf Anzweifelung der zahlenmäßigen Bindungsverhältnisse erstreckt, werden wir noch darauf zurückkommen (s. dar. bei erworbener Immunität).

das Toxin in seiner Giftwirkung durch das Antitoxin beeinträchtigt wird: erst später sind sie zu der Ueberzeugung gelangt, dass hier eine einfache Bindung vorliegt.

Besonders der Umstand, dass es Mittel giebt, diese Bindung, wenn sie erst kurze Zeit besteht, in der Weise zu lösen, dass die ursprüngliche Giftwirkung wieder hervortritt, ist dabei von ausschlaggebender Bedeutung gewesen. Dies ist mit völliger Sicherheit an einem tierischen Toxin, dem Schlangengift, gelungen, dessen Antitoxin viel leichter zersetzlich ist, als das Toxin (Calmette[42], Martin[43]). Auch beim Pyocyaneustoxin hat Wassermann[44] das Antitoxin leichter zerstörbar gefunden, als das Toxin (s. d.), so dass man auch für die Bakterientoxine eine einfache Bindung anzunehmen berechtigt ist.

Dagegen sind ähnliche Versuche beim Diphtheriegift fehlgeschlagen (Dzierzgowski[45]). Nun liegen hier die Verhältnisse freilich ganz anders. Denn hier ist das Toxin das leichter zerstörbare Element, so dass beim Erwärmen des Gemisches nicht dieses, sondern das freie Antitoxin regeneriert werden müsste. Dass dies nicht gelingen kann, ist aber a priori klar; denn bei der Umwandlung des Toxins durch Erwärmen verschwindet das Gift ja gar nicht, sondern geht nur in Toxoïde über, die Bindung aber bleibt bestehen, so dass freies Antitoxin nicht in die Erscheinung treten kann. Diese negativen Versuche beweisen also nichts, da ihr Resultat von vornherein sich theoretisch mit großer Wahrscheinlichkeit vorhersagen ließ.

Die Ansicht, dass die Antitoxine sich nicht in zahlenmäßig festen Verhältnissen an die Toxine binden, sondern dass ihre Wirkung auf einer schützenden Kraft den Zellen gegenüber beruht, ist trotz aller Widerlegungen noch nicht überall aus dem Wege geräumt. Besonders hat man diesen Schluss daraus zu ziehen gesucht, dass bei Vervielfachung der Toxindosis nicht das gleiche Multiplum an Antitoxin ausreichen soll, d. h. dass diese »schützende« Kraft gegenüber großen Giftdosen versagt. Diese Ansicht hat in neuerer Zeit z. B. wieder Bomstein vertreten. Aber abgesehen davon, dass die Ehrlichschen Ricinversuche, sowie die ganz analogen Resultate von Calmette mit Schlangengift und Camus[46], Kossel[47] u. a. mit Aalblutgift an Erythrocyten jede Intervention des Organismus ausschließen lassen, und nur durch eine direkte Bindung des Giftes durch das Antitoxin zu erklären sind, ist auch die Behauptung, dass die zahlenmäßigen Bindungsverhältnisse nicht stimmen sollen, auf sehr schwache Füße gestellt.

Cobbett & Kanthack[48] konnten zeigen, dass die Multipla sich genau der Theorie entsprechend verhalten, wenn man gleich anfangs ein mehrfaches der tödlichen Dosis zum Versuch anwendet.

Sie zeigen durch eine einfache Ueberlegung, dass, besonders bei Anwendung kleiner, der einfach letalen Dosis nahestehender Giftmengen mit großer Wahrscheinlichkeit sich beim Vervielfachen eine Giftwirkung zeigen muss. Denn wenn man eine einfach letale Dosis neutralisiert, so kann ein kleiner Giftüberschuss in der Mischung unbemerkt bleiben, da er nicht einmal die einfach krankmachende Dosis erreichen mag; verzehnfacht man nun aber Giftmenge und Antitoxinmenge, so verzehnfacht sich auch der Giftüberschuss — und die giftige Wirkung der Mischung ist evident. Mit solchen Waffen ist also ein Kampf gegen Ehrlichs Ansicht nicht erfolgreich zu führen.

Nach alledem sind wir jetzt, auf praktische Erfahrungen und die Theorie gestützt, berechtigt anzunehmen, dass der Wirkung des

Antitoxins auf das Toxin eine gegenseitige Bindung zweier mit spezifischer Affinität begabten Gruppen zu Grunde liegt.

Daraus folgt nun ohne weiteres die fundamentale Thatsache, dass die gegenseitige Einwirkung beider Stoffe den Gesetzen folgen muss, die bei der gegenseitigen Absättigung zweier mit spezifisch aufeinander eingestellten Atomgruppen versehener einfacher chemischer Stoffe Geltung besitzen, nämlich nach festen quantitativen Verhältnissen. So gut die gleiche Menge reines Natriumhydrat stets die gleiche Menge reiner Salzsäure zur Neutralisation braucht, so gut muss das gegenseitige Verhältnis einer bestimmten Toxindosis zu der Menge Antitoxin, die sie gerade »neutralisiert«, ein absolut konstantes sein. Eine gegebene Quantität reinen Toxins muss stets unabänderlich die gleiche Menge reinen Antitoxins verbrauchen, um in seiner Wirksamkeit gerade noch gehemmt zu werden.

Zwei Umstände sind es, die die Konstatierung dieser so ungemein wichtigen Thatsache außerordentlich erschweren.

Zunächst kennen wir weder Toxine noch Antitoxine in reinem Zustande. Es handelt sich hier nicht um chemisch isolierbare, gegebene Stoffe, denen wir mit der Wage näher treten könnten, um zu konstatieren, dass x gr Diphtherieantitoxin stets y gr Diphtherietoxin neutralisieren: die einzige Dosierung, die bei diesen giftigen Stoffen anwendbar ist, ist die physiologische, die Feststellung der »einfachen letalen Dosis«, die man als Grundeinheit für die Messung der Toxinmengen anzunehmen gezwungen ist.

Indessen wäre dieser Uebelstand nicht sehr schwerwiegend, wenn wir wenigstens zwischen jeder Giftlösung von einer gegebenen Stärke, die wir also dann auf eine als Einheit anzunehmende Giftlösung von bestimmter Toxizität für 1 ccm (Normalgift) leicht umrechnen könnten, eine konstante Beziehung mit einer gegebenen Antitoxinlösung konstatieren könnten, so dass schließlich jeder »einfachen letalen Dosis« des Giftes eine bestimmte Menge »Antitoxineinheiten« entspräche. Doch auch dies ist leider nicht der Fall. Fast jede Giftlösung zeigt ein anderes Verhältnis zu der Menge Antitoxinlösung, die sie zu ihrer Neutralisation braucht; wenn man das Verhältnis einer »letalen Dosis« zu der Menge von »Antitoxineinheiten« berechnet.

Wir stoßen hier auf ganz außerordentlich komplizierte Verhältnisse, deren Verworrenheit durch die mühevollen Arbeiten von Ehrlich[49] zwar zum größten Teil aufgehellt ist, ohne dass aber alle Unklarheiten und Schwierigkeiten gänzlich geschwunden sind. Zunächst hängt die Schnelligkeit, mit der sich Toxin und Antitoxin binden, sehr von der Konzentration der beiden Komponenten ab. Wie Ehrlich und auch u. a. Knorr[50] fanden, vollzieht sie sich schnell nur in konzentrierter Lösung: Verdünnung setzt ihre Sättigungsavidität beträchtlich herab. Vor allem findet man aber, dass jede Diphtheriegiftbouillon außer dem spezifisch wirksamen Toxin noch andere Stoffe in wechselnden Verhältnissen enthält, die zwar nicht die toxophore, wohl aber die haptophore Gruppe des echten Toxins besitzen, und die infolgedessen die letale Dosis, die Giftwirkung nicht beinflussen, wohl aber das Antitoxin ebensogut in Anspruch nehmen, wie das Toxin selbst. Diese Stoffe entziehen sich also der Beobachtung, wenn man in einer Giftlösung die einzige Maßeinheit, die einfach letale Dosis, bestimmt; sie treten aber sofort in die Erscheinung, sobald man die zur Neutra-

lisierung dieser einfachen letalen Dosis nötige Menge einer bestimmten Antitoxinlösung feststellen will.

Wenn eine reine Giftlösung eine gewisse Menge von cm³ einer bestimmten Antitoxinlösung verbrauchen würde, so wird diese Zahl umso beträchtlicher erhöht, je mehr dieser nicht giftigen, aber Antitoxin bindenden Stoffe in der unreinen Giftlösung vorhanden sind. Die an Menge wechselnde Anwesenheit dieser Stoffe in jeder Giftlösung erschwert also die Konstatierung der absoluten Konstanz der Bindungsverhältnisse, wie sie die Seitenkettentheorie voraussagt, ganz ungemein; und noch ist es nicht völlig gelungen, dieser Schwierigkeiten in jedem Falle Herr zu werden.

Um uns über die näheren Einzelheiten dieser Frage zu orientieren, müssen wir auf die physiologischen Maßeinheiten zurückgreifen, die Behring und Ehrlich für das Studium der Antitoxinwirkung geschaffen haben. Die zahlenmäßigen Grundlagen, die für das Diphtheriegift festgelegt sind, sind folgende:

Als einfach letale Dosis bezeichnet Ehrlich diejenige Giftmenge, ausgedrückt in cm³ der Giftlösung bezw. in gr des festen Giftes, die gerade hinreicht, um ein Meerschweinchen von 250 gr (ein Tier von ca. 6 Wochen) im Laufe von 4—5 Tagen zu töten. Diese Dosis ist die physiologische Gifteinheit.

Als Normalgift nahm Behring eine Giftlösung an, die in einem cm³ 100 letale Dosen enthielt. Dieses »Normalgift« bezeichnete Behring kurz als DTN^1M^{250} (Diphtherietoxin normal einfach, Meerschweinchen von 250 gr).

Auf diese willkürliche Gifteinheit sind nun die Antitoxinlösungen eingestellt worden. Ein »einfaches« Serum ist ein solches, von dem 1 cm³ einen cm³ des Normalgiftes, also hundert Gifteinheiten neutralisiert. Diese Größe, also 1 cm³ des einfachen Serums, ist die Einheit des Antitoxins, die sogenannte Immunitätseinheit, die man kurz als I. E. schreibt*), und ist als solche, empirisch festgestellt, aufbewahrt worden (s. u.).

Wenn man nun zuerst gegen ein frisches Gift ein Serum eingestellt hat, so ist bei sämtlichen zu gleicher Zeit angestellten Versuchen das Verhältnis Giftlösung zu Antitoxinlösung in cm³ ausgedrückt völlig konstant. Da nun ferner in diesem frischen Gift stets das Verhältnis von Giftwirkung zur angewandten Menge von cm³ konstant bleibt, so ist schließlich auch das Verhältnis Giftwirkung zu Antitoxinmenge konstant, d. h. jeder letalen Dosis entspricht stets genau dieselbe Menge Antitoxinlösung, ausgedrückt in cm³.

Lässt man dagegen dieses Gift einige Zeit ablagern, und stellt es dann von neuem gegen Serum ein, so haben sich die quantitativen Bindungsverhältnisse in einer Beziehung ganz wesentlich geändert. Das Verhältnis Giftlösung zu Antitoxinlösung, in cm³ ausgedrückt, ist zwar konstant geblieben, d. h. man braucht zu jedem cm³ der Giftlösung dieselbe Menge von Antitoxinlösung, wie beim frischen Gift, aber diese in cm³ ausdrückbare Quantität der Giftlösung übt eine beträchtlich geringere Giftwirkung aus, als die gleiche Menge des frischen Giftes.

---

* Madsen, »Constitution du poison diphtérique«. Ann. Past., 1899, 568, führt noch mehrere praktische Abkürzungen ein. T = Toxineinheit, (T) die Menge Giftbouillon in cm³, die T enthält (einfach letale Dosis). I = Immunitätseinheit (bei uns I.E. geschrieben) und (I) die Menge Serums in cm³, die eine I enthält. Wir werden diese Abkürzungen bisweilen benutzen.

Bestimmt man andererseits, wieviel Antitoxin man zur Sättigung einer Gifteinheit braucht, so findet man naturgemäß eine beträchtlich größere Menge als notwendig, wie sie für das frische Gift erforderlich war.

Daraus folgt, dass die Giftlösung durch das Ablagern schwächer, dass bei einem Teile des Toxins die toxophore Gruppe unwirksam geworden ist; daraus aber, dass die gleiche Anzahl von cm^3 der Giftlösung nach wie vor die gleiche Anzahl von cm^3 des Serums zur Neutralisation brauchen, geht klar hervor, dass bei diesem Abschwächungsprozess die haptophoren Gruppen intakt geblieben sind. Daraus folgt weiter, dass in diesen abgeschwächten Giftlösungen sich Stoffe vorfinden müssen, die zwar durch Verlust ihrer toxophoren Gruppe ungiftig geworden sind, die aber wegen des Besitzes intakter haptophorer Gruppen vor wie nach imstande sind, Antitoxin an sich zu binden.

Diese Stoffe bezeichnet Ehrlich als Toxoïde*).

Zum näheren quantitativen Studium dieser Verhältnisse hat Ehrlich zwei Grenzwerte eingeführt, die er als L_0 (limes »Null«) und $L_\dagger$ (limes »Tod«) bezeichnet. Die zahlenmäßige Bedeutung dieser Begriffe ist folgende:

L_0 ist diejenige Menge der zu prüfenden Giftlösung, ausgedrückt in Gifteinheiten (letalen Dosen), die, mit einer Immunitätseinheit vermischt, von dieser völlig neutralisiert wird; so neutralisiert, dass gar keine Giftwirkungen in die Erscheinung treten. Dieses Gemisch einer Immunitätseinheit mit dem Maximum der Giftlösung versetzt, so dass eben noch keine physiologische, toxische Wirksamkeit erfolgt, ist physiologisch neutral.

Der Punkt L_0 ist nicht leicht einwandsfrei zu bestimmen, da es schwer mit absoluter Sicherheit festzustellen ist, ob eine Giftlösung gerade noch eine schwache Wirkung ausübt, oder gar keine mehr. Infolgedessen hat Ehrlich noch einen zweiten Wert eingeführt: $L_\dagger$ ist diejenige Menge der zu prüfenden Giftlösung in Gifteinheiten (letalen Dosen), die zu einer Antitoxineinheit zugesetzt gerade noch hinreicht, um ein Meerschweinchen von 250 gr in 4—5 Tagen zu töten. Diese Mischung enthält dann eine letale Dosis in freiem Zustande. Dieser Punkt ist leicht und einwandsfrei bestimmbar. Die Differenz $L_\dagger - L_0$ nennt Ehrlich D. Sie müsste, wie ersichtlich, bei reinen Giften = 1 letalen Dosis sein, ist aber in Wirklichkeit stets höher, was von großer Bedeutung für die Erforschung der Konstitution der Gifte ist (s. u.)

Diese Schwellenwerte sind nun, abgesehen von ihrer praktischen Bedeutung für die Serumprüfung, von ungemeinem Werte für die Untersuchung der Konstitution der Giftlösungen, besonders des Diphtheriegiftes geworden. Denn mit ihrer Hilfe ist es Ehrlich gelungen, die Zusammensetzung der Giftbouillon in Bezug auf Toxine und Toxoïde festzustellen. Er hat dabei Verhältnisse von sehr großer Kompliziertheit gefunden, deren letzte Rätsel wohl noch die nächste Generation beschäftigen werden.

---

*) Auf die Existenz derartiger ungiftiger, aber immunisierender Bakterienprodukte haben schon vorher u. a. Fränkel (zit. n. Ehrlich, D. m. W., 1891, 978 und Aronson (Berl. kl. Woch., 1893, 625) hingedeutet.

Die Bedeutung dieser Schwellenwerte für die Bestimmung des Gehaltes der Giftlösungen an Toxin und Toxoïden geht aus folgenden Befunden hervor:

Die Antitoxineinheit ist eine nach einem bestimmten Gift eingestellte Größe, die vorläufig nicht wieder reproduzierbar ist, sondern nur dadurch festgelegt worden ist, dass EHRLICH ein einmal titrirtes Serum von 1700 facher Stärke unter besonderen Kautelen (Vacuum, Dunkelheit, Eis, Trockenheit), aufbewahrt hat, und an diesem Serum nach zweckmäßiger Verdünnung neue Testgifte einstellt, die dann wieder zur Prüfung neuer Sera dienen. Bei dem ursprünglichen Normalgift entsprach eine Antitoxineinheit 100 letalen Dosen, zu einer Neutralisation einer Immunitätseinheit also würden von diesem BEHRINGschen Normalgift 100 letale Dosen gehören, d. h. L_0 ist gleich 100. Es ist diese zahlenmäßige Beziehung aber durchaus nicht für alle Gifte notwendig, es könnten auch Gifte existieren, bei denen ein größerer Teil der Immunitätseinheit von nichtgiftigen Haptinen, von Toxoïden in Anspruch genommen würde, so dass nur noch ein geringerer Teil von wirklichem Toxin, dessen Menge sich in den Gifteinheiten ausdrückt, gebunden wird, d. h. L_0 wird dann kleiner als hundert. Bei den meisten frischen Giften ist dies aber nicht der Fall, L_0 ist bei ihnen wirklich bei 100, d. h. diese frischen Gifte sind thatsächlich gleich dem Normalgift BEHRINGS konstituiert.

Anders aber gestaltet sich die Bestimmung bei älteren Giftlösungen, wie wir bereits oben angedeutet haben; hier ist ein Teil des Toxins in Toxoïde übergeführt, d. h. L_0 wird kleiner: es genügen weniger Gifteinheiten bei gleicher Menge in Raummaß, um die Neutralisationsstufe zu erreichen. Andererseits giebt es aber auch Gifte, deren Relativgehalt an echtem Toxin höher ist, als der des BEHRINGschen Normalgiftes, so dass wir zu der folgenschweren Annahme gezwungen sind, dass auch schon die frischen Gifte nicht nur giftige Haptine, Toxine enthalten, sondern auch relativ ungiftige, die EHRLICH von den erst sekundär entstehenden Toxoïden unter dem Begriff der Toxone abgetrennt hat. Die Bestimmung von L_0 führt also zu folgendem Resultat:

Jede Giftlösung enthält schon in frischem Zustande neben dem echten Toxin ungiftige Haptine, Toxone, die bei den meisten frischen Giften in einem so konstanten Verhältnis zu den echten Toxinen stehen, dass für die meisten frischen Gifte $L_0 = 100$ ist. Bei einigen Giftlösungen finden sich indessen auch relativ mehr oder weniger Toxone, so dass L_0 schon bei frischen Giften bisweilen größer oder kleiner als 100 sein kann. Bei allen Giften aber entstehen dann sekundär beim Ablagern der Gifte aus dem Toxin Toxoïde, die dann unter allen Umständen L_0 herabdrücken.

Auf die Art und Weise, wie die Toxine sich in Toxoïde verwandeln, und vor allem die quantitativen Verhältnisse dieser Umwandlung werden wir erst später eingehen können: jetzt soll uns zunächst die Bedeutung des $L_†$ Grenzwertes beschäftigen. Während nämlich die sekundär entstehenden Toxoïde auf die Größe der L_0 Dosis entscheidenden Einfluss haben, sind sie, wie EHRLICH festgestellt hat, für $L_†$ und damit auch D ohne Einfluss.

Es sind nämlich a priori drei Arten von Toxoïden denkbar: Zunächst solche, die eine höhere Affinität zum Antitoxin besitzen als das Toxin, also sich zuerst, vor dem Toxin, an das Antitoxin binden, und eventuell

imstande sind, schon bestehende Bindungen zwischen Toxin und Antitoxin wieder zu ihren Gunsten zu lösen. Dies sind die Protoxoïde.

Eine zweite Kategorie sind die Syntoxoïde, die die gleiche Affinität zum Antitoxin besitzen, wie das Toxin, also Bindungen unbeeinflusst lassen und in ihrer Bindung mit dem Antitoxin vom Toxin ebenfalls unbeeinflusst bleiben; schließlich kann es noch Epitoxoïde geben, die schwächere Affinität zum Antitoxin besitzen und von dem Toxin aus dieser Bindung wieder in Freiheit gesetzt werden können. Derartige Epitoxoïde entstehen nun, wie EHRLICH feststellen konnte, nicht sekundär, sondern finden sich schon in den frischen Giftlösungen: sie sind identisch mit den oben erwähnten Toxonen.

Aus dieser Erwägung ergeben sich für die Bedeutung der Toxoïde und Toxone für $L_{\dagger}$ resp. D folgende Gesichtspunkte:

Die sekundär entstehenden Toxoïde, also Pro- und Syntoxoïde sind auf $L_{\dagger}$ ohne jeden Einfluss, wie eine sehr einfache Ueberlegung zeigt.

Gesetzt, wir hätten ein neutrales Gemisch von Antitoxin einerseits, von Toxin und Protoxoïd andererseits, so können wir diesen Gleichgewichtszustand durch eine Formel wie folgt, bildlich ausdrücken:

90 Toxin - Antitoxin + 10 Protoxoïd - Antitoxin = physiologisch neutral (L_0). Nun fügt man, um $L_{\dagger}$ zu suchen, neue Giftmengen desselben Giftes zu. Es können dabei keine Veränderungen in den bereits vorhandenen Bindungen zwischen Toxin und Antitoxin, sowie Protoxoïd und Antitoxin eintreten, die etwa noch zugesetzte Toxindosen neu binden, also für $L_{\dagger}$ verschwinden machen: d. h. sobald die zugesetzte Giftmenge noch eine letale Dosis dem neutralen Gemisch zuführt, ist $L_{\dagger}$ erreicht, wie es die Theorie für reine Gifte fordert; bildlich ließe sich dass so ausdrücken

$$90 \text{ T-A} + 10 \text{ P-A} + 1 \text{ Toxin} = L_{\dagger}.$$

Das Vorhandensein von Protoxoïden kann also nicht bewirken, dass $L_{\dagger} - L_0$ (D) größer als eine letale Dosis wird.

Ebensowenig können die Syntoxoïde darauf Einfluss haben, D zu erhöhen. Auch sie werden in ihrer Bindung durch Toxinzusatz nicht beeinflusst, der Zusatz von neuem Giftgemisch bewirkt $L_{\dagger}$, sobald zu L_0 eine letale Dosis zugefügt wird.

Sämtliche sekundären Toxoïde sind also auf D ohne Einfluss.

Ganz anders aber gestaltet sich das Bild, wenn wir die Toxone daraufhin untersuchen.

Lassen wir jetzt die für diese Frage gleichgiltigen Toxoïde beiseite und bezeichnen wir ein neutrales Gemisch von Toxin und Toxon mit Antitoxin (L_0) folgendermaßen:

$$90 \text{ T-A} + 10 \text{ Toxon-A} = L_0.$$

Jetzt setzen wir neue Giftmengen hinzu.

Setzen wir zunächst eine Quantität hinzu, die gerade eine Toxineinheit enthält, so finden wir, dass dadurch noch keineswegs $L_{\dagger}$ erreicht werden kann; denn das Toxin setzt eine Toxoneinheit aus ihrer Bindung mit dem Antitoxin in Freiheit; an Stelle des zugesetzten freien Toxins finden wir ein freies Toxon nach folgendem Schema:

$$90 \text{ T-A} + 10 \text{ Toxon-A} + 1 \text{ Toxin} =$$
$$91 \text{ T-A} + 9 \text{ Toxon-A} + 1 \text{ Toxon (frei)} = L_0!$$

So geht es fort bis sämtliche Toxone frei sind. Dann erst erzeugt die nächste Toxineinheit $L_{\dagger}$:

$$100 \text{ T-A} + 10 \text{ Toxone (frei)} = L_0$$
$$100 \text{ T-A} + 10 \text{ Toxone} + 1 \text{ Toxin} = L_{\dagger}!$$

Wir hätten also bei diesem Schema nicht eine, sondern **elf** Gifteinheiten zu L_0 zuzufügen, ehe $L_{\dagger}$ eintritt, D ist also = 11!

Wir sehen also, dass die Toxone die Eigenschaft haben, die Differenz D über die theoretisch für reine Gifte geforderte Größe »Eins« hinaus zu vergrößern.

Die Relativmenge derartiger Toxone schwankt sehr beträchtlich, infolgedessen ist auch D eine sehr wechselnde Größe: Ehrlich fand sie bei elf Giften zwischen 1,7 und 28 Gifteinheiten schwankend.

Die Zahl D ist also nach Abzug der schließlich definitiv wirksamen einen Gifteinheit (D — 1) das Maß für die Menge der in den Giftlösungen vorhandenen Toxone. Dadurch, dass diese Abweichungen der Zahl D schon bei frischen Giften vorkommen, und sie sich beim Aelterwerden des Giftes nicht ändert, wenn sich L_0 verkleinert, lässt sich erweisen, dass die Toxone nicht sekundär entstehende Zerfallsprodukte des Toxins, sondern primäre Bakterienprodukte, ungiftige Haptine sind.

Uebrigens sind sie physiologisch nicht ganz unwirksam; ihre Wirkungen kann man in der von Ehrlich so genannten »Differentialzone« studieren. d. h. zwischen L_0 und $L_{\dagger}$, wo nach seiner Anschauung freie Toxone vorhanden sind. Sie zeigen geringe, von den Wirkungen kleiner, nicht tödlicher Toxindosen wesentlich abweichende Giftwirkungen, auf die wir noch zurückkommen werden.

Besonders wichtig sind die Entdeckungen von Madsen[51], dass man mit Giftgemischen in der Differentialzone, die also nur noch Toxone frei enthalten, eine antitoxische Immunität herbeiführen kann, worauf wir an geeigneter Stelle näher eingehen werden (s. im speziellen Teil b. Diphtheriegift).

Ehrlich hat dann weiterhin durch unendlich mühevolle und schwierige Arbeiten noch Klarheit über die quantitativen Verhältnisse der Gifte und die zahlenmäßigen Bedingungen ihres Zerfalls zu schaffen gesucht. Es ergaben sich dabei Verhältnisse von ungemeiner Kompliziertheit, auf die wir hier, da die diesbezüglichen Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind, nur kurz eingehen wollen.

Ehrlich setzt zunächst für ein jedes beliebige Gift die Formel fest. Es besteht aus

$$x \text{ Toxoïd} + y \text{ Toxin} + z \text{ Toxon}.$$

y ist durch physiologische Wertbestimmung (Feststellung der letalen Dosis) zu konstatieren, und ist dann = α; z, die Toxonzahl, ist eine Funktion (F) der ebenfalls zahlenmäßig auszudrückenden Größe D — 1, die Ehrlich als β bezeichnet. Die Formel ist also für jede bestimmte Giftlösung zu schreiben:

$$x \text{ Toxoïd} + \alpha \text{ Toxin} + F(\beta) \text{ Toxon}.$$

Die Entstehung der Toxoïde illustriert folgender Versuch:

Die meisten Gifte haben, wie bereits erwähnt, in frischem Zustand die Dosis L_0 = 100.

So fand Ehrlich, dass eines seiner frischen Diphtheriegifte so beschaffen war, dass eine J. E. 0,31 cm^3 Gift sättigte. Demnach musste

das Gift eine letale Dosis von $\frac{0,31}{100} = 0,0031$ cm³ besitzen, was thatsächlich der Fall war. Also war auch bei diesem Gift $L_0 = 100$. Nach dreiviertel Jahren zeigte dasselbe Gift dieselbe Neutralisationsmenge in cm³, aber die einfach letale Dosis war auf 0,009 gestiegen, L_0 war also gleich ca. 33, d. h. schon 33 Gifteinheiten (in 0,31 cm³ enthalten) entsprachen der Dosis L_0; dann blieb Giftwert und L_0 Dosis konstant.

Andere Gifte zerfallen so, dass $L_0 = 50$ wird, wieder andere zeigen eine schließlich konstante L_0 Dosis von 25 u. s. w.

Es scheint also, als ob die Toxine entweder so zerfallen, dass die Hälfte unwirksam wird, oder dass sie sich trichotomisch verändern, so dass 2 Teile Toxoïd und 1 Teil beständiges Toxin sich bilden.

Vor allem hat Ehrlich versucht, die absolute Bedeutung einer I. E. zu ergründen, d. h. zu entscheiden, wievielen Sättigungseinheiten die I. E. in den aus Toxinen, Toxonen und Toxoïden bestehenden Giften entspricht, wieviel haptophore Gruppen, um es ganz roh auszudrücken, der Anzahl in einer I. E. entsprechen. Er ist sehr geneigt, dafür die Zahl **200** anzunehmen. Er gelangt zu dieser Zahl aus folgenden Erwägungen.

Die frischen Gifte zeigen meist $L_0 = 100$, sie zerfallen nachher so, dass ihre L_0-Zahlen mit 100 in sehr einfachem Verhältnis stehen; daraus schließt er, dass die absolute Bindungskraft ebenfalls mit der Zahl 100 sehr einfach verwandt sein müsse. Nun hat man aber nie ein Gift gefunden, trotz aller Reinigungsversuche, dessen L_0 Zahl höher als 200 gewesen wäre; die höchste L_0 Dosis beträgt sogar bei einem sicher noch nicht reinen Gift 160 (Madsen). Aus alledem schließt er, dass jede Giftbouillon 200 Sättigungseinheiten enthalten müsse; dass also I. E. = 200 Sättigungseinheiten ist. Ein absolut reines Gift (ohne Toxone) würde also in frischem Zustand (also ohne Toxoïde) eine L_0 Zahl von 200, eine $L_{\dagger}$ Zahl von 201 aufweisen.

Dann ist also in der oben aufgestellten allgemeinen Formel $x + y + z = 200$, daraus lässt sich dann auch die Menge der Toxone mit Benutzung der Größen α und β berechnen, wobei α die Menge der Gifteinheiten, β die Größe $D - 1$ ist. Wenn z die Menge der Toxone ist, so ist bei der Annahme von 200 Bindungseinheiten die Menge der Toxine und Toxoïde $200 - z$. Die Formel jedes Giftgemisches bei L_0 ist dann $L_0 = (200 - z)$ Toxin-Toxoïd + z Toxon, alles an Antitoxin gebunden. Um also ein Toxon in Freiheit zu setzen, braucht man Zusatz von $\frac{1}{200 - z}$, wovon $\frac{1}{200 - z}\,\alpha$ der Toxinanteil ist. Um also z Toxone in Freiheit zu setzen, braucht man $\frac{z}{200 - z}\,\alpha$. Dies ist also die Menge von Giftlösung, ausgedrückt in Gifteinheiten, die man zu (I E) + L_0 zusetzen muss, um ein Gemisch zu erzielen, in dem sämtliche Toxone frei sind, in dem also eine jetzt noch zugesetzte Gifteinheit $L_{\dagger}$ herbeiführt, die Menge $\frac{z}{200 = z}\,\alpha$ ist also $= D - 1 = \beta$. Wir haben also um z, die Toxonmenge einer Giftbouillon zu finden, eine Gleichung mit einer Unbekannten:

$$\beta = \frac{z}{200 - z}\,\alpha\,,$$

woraus folgt

$$z = \frac{200\,\beta}{\alpha + \beta}\,,\ ^{*)}$$

Rechnet er mit Hilfe dieser Formel die Toxonzahlen für die von ihm untersuchten Gifte aus, so findet er auch für die Toxone Zahlen, die mit 100 sehr einfach verwandt sind, z. B. 100, 50, 25, oder 33, 66 u. s. w. Nach diesen einfachen Beziehungen ist es möglich, durch Feststellung von α und β jederzeit auf Grund der Annahme von 200 Sättigungseinheiten die Immunitätseinheit, die vorher nur eine empirische Maßeinheit war, zu reproduzieren, da es möglich ist, dadurch den Toxinanteil und den Toxonanteil zu bestimmen, d. h. bei frischen Giften, die Toxoïde nicht enthalten, die gesamte Konstitution klarzulegen. Die meisten Gifte scheinen in frischem Zustande aus 100 Teilen Toxin und 100 Teilen Toxon zu bestehen.

Die Umwandlung des Toxins in Toxoïde wird zumeist durch einfaches Lagern der Gifte erreicht; hierbei bleibt dann gewöhnlich die L_0-Dosis nach einiger Zeit konstant, die Umwandlung macht bei einer bestimmten Grenze Halt und neue Toxoïde entstehen nicht mehr**). Doch scheint diese Regel nicht ohne Ausnahme, wenigstens hat Madsen[51], der in seiner Arbeit eine völlige Bestätigung der Ehrlichschen Untersuchungen gegeben hat, ein Gift beschrieben, dessen Entgiftung dauernd fortzuschreiten scheint. Er fand bei der letzten Bestimmung L_0 schon auf 10, L_+ auf 15 herabgesunken, so dass er es für möglich hält, dass die Bouillon allmählich völlig ungiftig werden und nur noch Toxoïde enthalten möge.

Interessant ist ferner, dass auch die Toxone nicht unverändert bleiben, wie sowohl Ehrlich als auch Madsen[51] fanden. Bei ihnen leidet die haptophore Gruppe, es tritt Toxonoïdbildung auf, dies drückt sich dadurch aus, das L_0 sich erhöht, denn wenn aus einem Gemisch von 100 Toxin : 100 Toxon ein Teil der Antitoxin bindenden Toxone sich an der haptophoren Gruppe ändert und so durch Bindung nicht mehr nachweisen lässt, so wird naturgemäß der Toxinanteil an den 200 Sättigungseinheiten größer als 100. Dass man L_0 Werte von z. B. 133, den Madsen bei einem Gifte fand, schon in frischen Giften konstatieren kann, führt er als wahrscheinlich darauf zurück, dass Toxonoïdbildung schon in der allerersten Zeit während der Toxinproduktion vor sich gehen möge.

Das Licht wirkt nach Madsen auf beide Gruppen, sowohl die haptophore als die toxophore, schädigend; er fand bei einem dem Sonnenlicht ausgesetzten Giftgemisch, dass zwar die Toxizität stark abnahm, gleichzeitig aber L_0 und L_+ zunahmen; das Toxin verschwindet schließlich in seiner Spezifität ganz, aber das Gemisch bleibt darum doch giftig; die Tiere sterben an Kachexien, man findet aber bei der Sektion nichts für das Diphtheriegift Charakteristisches; es bilden sich also unter dem Einfluss des Lichtes, sit venia verbo, giftige Toxoïde.

*) $\beta(200 - z) = \alpha z$; $200\beta - \beta z = \alpha z$; $\alpha z + \beta z = 200\beta$; $z(\alpha + \beta) = 200\beta$; $z = \dfrac{200\,\beta}{\alpha + \beta}$.

**) Dieser Standpunkt pflegt nach einem Jahr meist erreicht zu sein. Infolgedessen werden zur Serumprüfung nur solche Gifte verwendet, die in größeren Quantitäten 4—5 l Bouillon unter einer hohen Toluolschicht 1 Jahr lang gelagert sind. (Dönitz, Ber. üb. die Thätigkeit des Kgl. Instituts f. Serumforschung u. s. w. S.-A. a. d. »Klin. Jahrbuch« VII. 1899.)

Ehrlich hat sich mit allen diesen mühevollen Untersuchungen, durch wiederholte Bestimmungen der L_0 und L_+-Dosis Aufschluss über die Konstitution des Diphtheriegiftes zu gewinnen, nicht begnügt; er ist durch Anwendung einer zweiten, noch scharfsinnigeren Methode weiter in ihre Geheimnisse eingedrungen.

Wenn man die Hypothese zu Grunde legt, dass die Toxoïde, Toxine und Toxone verschiedene Avidität zum Antitoxin besitzen, so ergiebt sich das Postulat, dass sie sich auch nicht in gleicher Verteilung an eine gegebene Menge Antitoxin binden. Das ist schon durch die Bestimmung der L_+ Dosis wahrscheinlich gemacht; bewiesen kann es erst durch eine direkte quantitative Untersuchung der verschiedenen Avidität. Dies hat Ehrlich und nach ihm Madsen (l. c.) in folgender Weise bewerkstelligt: Wenn man zu 200 Sättigungseinheiten (bei frischen Giften also 100 Gifteinheiten) eine Immunitätseinheit zusetzt, so ist das Gemisch physiologisch völlig neutral (L_0). Vermindert man nun die Menge der zu derselben Giftmenge zugesetzten Antitoxinmenge, setzt man gemessene Bruchteile von 1 I E (200 Bindungseinheiten) hinzu, so wird allmählich die Giftigkeit wieder in die Erscheinung treten, es wird freies Toxin übrig bleiben. Bestände die Giftbouillon aus reinem Toxin, so würde sofort bei einer Verminderung um 1 Bindungseinheit Antitoxin eine Gifteinheit frei werden, bei 2 B.-E. 2 T u. s. w. bis die 200 T sämtlich freigeworden sind. Enthielte die Giftbouillon außer dem Toxin nur noch ungiftige Haptine von *gleicher* Avidität, so würde jede Verminderung um 1. B.-E. einen Bruchteil einer Gifteinheit freisetzen, aber diese Erscheinung würde sich ganz gleichmäßig vollziehen, so dass, wenn eine Verminderung um 20 B.-E. 10 T in Freiheit ließen, eine solche um 100 B.-E. 50 T frei lassen würden. Ganz anders aber gestaltet sich die Sache, wenn hier Stoffe von *verschiedener* Affinität vorhanden sind. Dann werden bei eintretender Verminderung von B.-E. zuerst die Haptine freigemacht, die die *geringste Affinität* besitzen, (die *Toxone*) dann die von mittlerer Avidität (die *Toxine* und Syntoxoïde), und erst ganz zum Schluss die mit der größten Verwandtschaft ausgestatteten (Protoxoïde). Oder anders ausgedrückt, wenn man eine gegebene Giftmischung mit *steigenden* Antitoxindosen sättigt, so werden sich *erst* die Protoxoïde, dann die Toxine und zum Schluss erst die Toxone absättigen.

Diese von der Theorie geforderten Verhältnisse lassen sich nun experimentell erweisen. Wenn man von 200 : 200 herabgeht, so treten bis zu einer gewissen Grenze *keine* Toxinwirkungen, sondern nur die oben erwähnten, andersartigen Toxonwirkungen auf. (*Zone der freien Toxone.*) Geht man unter diese Grenze herunter, so sind die Verhältnisse verschieden, je nachdem das Gift nur noch *Toxine* enthält (frische Gifte) oder aber auch noch Syntoxoïde und Protoxoïde.

Im *ersteren*, einfacheren Fall bringt dann *jede Verminderung* um $\frac{1}{200}$ I. E. (eine B.-E.) *eine letale Dosis* in Freiheit und dies setzt sich bis zu Ende fort. Meist wird diese Grenze bei $\frac{100}{200}$ liegen. Dann hätte man also:

$$X \text{ ccm Gift (100 letale Dosen)} + \frac{200}{200} \text{ IE} = 0$$

$$X \text{ ccm Gift} + \frac{150}{200} = \text{Toxonwirkung}$$

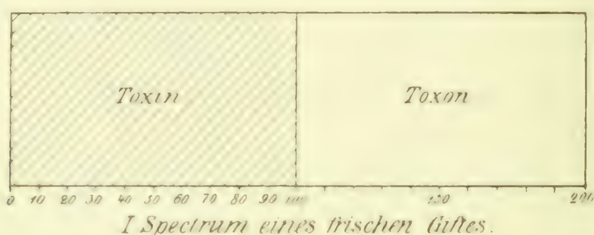
$$X \text{ ccm Gift} + \frac{100}{200} = \quad \text{dto.}$$

$$X \text{ ccm Gift} + \frac{99}{200} = \begin{matrix}\text{1 Toxinwirkung} \\ \text{(1 letale Dosis)}\end{matrix}$$

$$X \text{ ccm Gift} + \frac{70}{200} = 30 \text{ let. D.}$$

$$X \text{ ccm Gift} + \frac{10}{200} \; 90 \text{ let. D u. s. w.}$$

Das »Spectrum« (EHRLICH) dieses denkbar einfachsten Giftes würde sich also so gestalten:



I Spectrum eines frischen Giftes.

So einfach liegen nun die Verhältnisse wohl niemals. Erstens sind die Toxine an sich wiederum nicht einheitlich in ihrer Avidität, worauf wir noch zurückkommen werden, zweitens bilden sich sehr bald Protoxoïde, die die Kurve verändern. Nehmen wir z. B. folgende Zahlenreihe:

$$X \text{ Gift} + \frac{200}{200} = 0$$

$$X \text{ Gift} + \frac{180}{200} = \text{Toxon frei}$$

$$X \text{ Gift} + \frac{160}{200} = \text{Toxon frei}$$

$$X \text{ Gift} + \frac{159}{200} = 1 \text{ T frei}$$

$$X \text{ Gift} + \frac{100}{200} = 60 \text{ T frei}$$

$$X \text{ Gift} + \frac{50}{200} = 100 \text{ T frei}$$

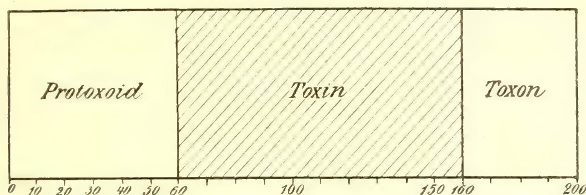
Nun stossen wir auf die ungiftigen Protoxoïde:

$$X \text{ Gift} + \frac{59}{200} = 100 \text{ T frei}$$

$$X \text{ Gift} + \frac{30}{200} = 100 \text{ T frei}$$

$$\text{X Gift} + \frac{1}{200} = 100 \text{ T frei}$$

Das Spectrum würde aussehen:



II. Spectrum eines Giftes im Protoxoidstadium.

Eine weitere Komplikation ist die Bildung der Syntoxoïde (Hemitoxinbildung).

Gesetzt, das Toxin zerfällt in gleiche Teile Toxin und Syntoxoïd, so gestaltet sich die Absättigung folgendermaßen:

$$\text{X ccm Gift} + \frac{200}{200} = 0$$

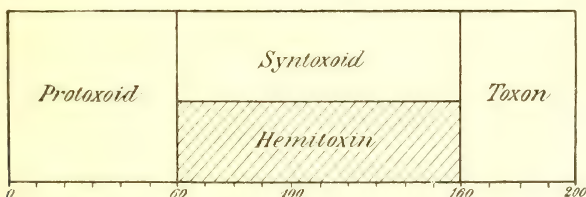
$$\text{do.} \quad + \frac{160}{200} = \text{Toxon}$$

$$\text{do.} \quad + \frac{158}{200} = 1 \text{ T frei}$$

$$\text{do.} \quad + \frac{156}{200} = 2 \text{ T frei}$$

$$\text{do.} \quad + \frac{100}{200} = 30 \text{ T frei u. s. w.}$$

Das Spectrum (des gleichen Giftes) nach Syntoxoïdbildung würde so aussehen:



III. Dasselbe Gift im Hemitoxinstadium.

In Wirklichkeit gestaltet sich aber das Bild noch viel komplizierter. Ich will hier auf die Bilder der einzelnen Giftspectra, die Ehrlich und Madsen publiziert haben, nicht speziell eingehen; ich wollte nur die Prinzipien dieser Methode erwähnen, und kann mich nun damit begnügen, einfach die Resultate, die sie aus diesen Analysen gezogen haben, mitzuteilen.

Die quantitative Umsetzung von Giften beim Lagern gestaltet sich demgemäß folgendermaßen: Zunächst sind nur Toxine und Toxone vorhanden. Die Toxine bestehen aus drei verschiedenen Unterarten die verschiedene Affinität zum Antitoxin haben, dem Proto-, Deutero- und Tritotoxin. Letzteres steht den Toxonen am nächsten. Ferner besteht jede dieser Toxin-

abarten aus zwei Modifikationen, dem α- und β-Toxin, und zwar zu gleichen Teilen. Die α-Modifikation aller drei Toxine zerfällt sehr schnell unter Verlust der toxophoren Gruppen: Bildung von Syntoxoïden, Ausbildung des oben erwähnten Hemitoxinstadiums.

Dann beginnt, schon früh, die Zerstörung der toxophoren Gruppe des β-Tritotoxins, die aber nie bis zur völligen Ersetzung des Toxins durch Toxoïd fortschreitet, es bleiben stets geringe Toxinmengen in dieser Zone zurück, z. B. 3 : 7, 2 : 8, oder 1 : 9 Toxoïd, was sich in den Spektren daran zu erkennen giebt, dass hier noch Giftwirkungen eintreten, dass z. B. bei 1 : 9 eine Verminderung um 10 . B. E. 1 letale Dose freimacht.

Später erst verschwindet auch das β-Prototoxin (Ausbildung der Protoxoïdzone). Schließlich bleibt also neben einer kleinen Menge β-Tritotoxins nur noch das β-Deuterotoxin bestehen; und damit pflegt dann gewöhnlich der Zerfall Halt zu machen; in dieser Form bleibt das Gift durch lange Zeiten unverändert.

Von diesen Regeln scheint es bisweilen Ausnahmen zu geben. Sowohl Ehrlich als auch Madsen haben Spectra angegeben, wo schon bei sehr frischen Giften eine Ausbildung der Protoxoïdzone nachweisbar ist, obgleich selbst das α-Deuterotoxin noch intakt ist.

Doch glaubt Madsen (l. c.) aus der oben erwähnten fortdauernden Verminderung der Toxizität seines reinen Giftes den Schluss ziehen zu müssen, dass auch das β-Deuterotoxin nicht gleichmäßig ist, sondern leichter zersetzbare Anteile hat, die zu dem Tritotoxin überleiten.

Sehr interessant ist eine Bestätigung dieser außerordentlich komplizierten Verhältnisse dadurch, dass es Madsen (l. c.) mehrfach gelang, die nach der oben angegebenen Formel $z = \frac{200\,\beta}{\alpha + \beta}$ berechneten Toxonmengen in diesen Spektren mit aller wünschenswerten Genauigkeit wiederzufinden.

So ergab sich ihm einmal eine berechnete Toxonzahl $z = 33{,}33$, und er fand, dass bei $\frac{170}{200}$ die Tiere sämtlich am Leben blieben, bei $\frac{160}{200}$ dagegen starben, so dass die Toxonzahl darnach zwischen 30 und 40 liegen muss.

Es erhellt des weiteren, dass ein völliges Umbilden gewisser den Toxonen nahestehender Teile des Tritotoxins die Toxonzone vergrößern muss, denn die Tritotoxoïde sind dort, wo sie rein auftreten, wo also nicht mehr ein, wenn auch noch so kleiner Toxinanteil nachzuweisen ist, infolge ihrer den Toxonen gleichstehenden geringeren Avidität sowohl bei der L_+-Bestimmung nicht mehr zu erkennen, als auch verschmelzen sie mit den Toxonen, ihrer völligen Ungiftigkeit halber, bei der Aufstellung der Spectra. So ist also eine scheinbare Vermehrung der Toxone gegenüber ihrer Menge im frischen Gift, die Ehrlich nicht anerkannt hat, die aber Madsen (l. c. pag. 819) gefunden hat, zu erklären.

Eine absolut scharfe Grenze zwischen den einzelnen Bezirken ist nicht zu konstatieren. Es scheinen vielmehr Uebergänge stattzufinden, sowohl zwischen Toxonen und Toxinen, wie zwischen diesen und Protoxoïden, soweit man nicht solche unscharfe Uebergänge mit Madsen auf den Einfluss verschiedener Konzentrations- und Temperaturverhältnisse zurückführen will, die die quantitativen Bindungsverhältnisse wohl in geringem Maße zu beeinflussen imstande sind.

Die Endotoxine und die Bakterienproteïne.

Die Endotoxine.

Während die Produktion und Wirkungsart der echten Toxine, wie sie Diphtherie- und Tetanusbazillen bilden, genauer bekannt sind, liegen die Dinge bei einer großen Reihe von Krankheitserregern, als deren Hauptvertreter wir die Bakterien der Cholera, des Typhus und den Bac. pyocyaneus zu bezeichnen haben, wesentlich anders und komplizierter.

Filtriert man eine nur wenige Tage gewachsene Cholerakultur durch Bakterienfilter, so ist das Filtrat nur in sehr schwachem Maße toxisch. Es bedarf mehrerer cm^3 intraperitoneal, um ein Tier zu töten, und selbst in diesen Mengen sind die Filtrate nicht für alle Tiere tödlich. Nimmt man aber den Rückstand des Filtrats, also die abfiltrierten Bakterienkörper, und tötet diese durch gelinde Desinfektionsmittel, z. B. Chloroform, ab, so zeigt sich, dass diese abgetöteten Bazillenleiber eine hochgradige Toxizität besitzen. Einige Milligramme dieser Bakterienleiber genügen, um ein Tier bei intraperitonealer Einverleibung akut zu töten, unter schweren Kollapserscheinungen. Es ist also hier das Verhalten umgekehrt wie bei den Diphtheriebazillen, indem in die Lösung anfangs weniger Gift übergeht, dagegen die toten Bakterienleiber sehr stark giftig sind. Nimmt man nicht ganz frische, sondern alte Bouillonkulturen, die mehrere Wochen lang im Brutschrank gestanden haben, so zeigt sich eine beträchtliche Zunahme der Giftigkeit an den keimfreien Filtraten. Schon kleinere Dosen genügen, um die Versuchstiere zu töten. Doch erreicht auch unter diesen Umständen die Giftigkeit dieser Filtrate niemals ähnliche Werte, wie sie bei Diphtherie- und Tetanusgift vorkommen, wo schon Bruchteile von Milligrammen tödlich wirken können.

Die Deutung dieser experimentellen Ergebnisse bietet keine Schwierigkeiten: offenbar haben die Cholerabazillen u. s. w. den größten Teil ihres Giftes in ihrer Leibessubstanz aufgespeichert. Dieser Teil wird nur frei, wenn die Bakterien zerstört, aufgelöst werden, wie es im Tierkörper durch die Säfte geschieht und bei älteren Kulturen spontan vorkommt, indem hier eine Menge von Bazillenleibern durch die alkalischen und sonstigen Produkte der alten Kulturen aufgelöst werden; daher kommt die oben erwähnte Thatsache, dass in alten Kulturen das Filtrat viel toxischer wird, eben infolge dieses Auslaugungsprozesses, als bei jungen Kulturen.

Fragen wir uns nun, welche Stellung diese Gifte nach unserer Definition einnehmen: ob sie echte Toxine sind, gegen die der Organismus Antitoxine bildet, so ist dabei folgendes festzustellen:

Gegen die in den Bazillenleibern enthaltenen Gifte, die Endotoxine, ist es bisher nicht gelungen, ein echtes Antitoxin zu erzeugen. Demgemäß müssen wir bis auf weiteres diesen Giften eine eigenartige Stellung einräumen. Sie lassen sich ausschließlich charakterisieren eben durch ihre hohe Giftigkeit im Tierversuch. Der für ihre Zugehörigkeit zu den echten Toxinen ausschlaggebende Nachweis dagegen, dass sie getrennte haptophore und toxophore Gruppen besitzen, ist bisher nicht zu erbringen gewesen.

Anders steht es mit den Giften, die beim Filtrieren in das Filtrat übergehen. Für diese ist es gelungen, ein echtes antitoxisches Serum zu

gewinnen, und zwar Ransom, sowie Roux und Metchnikoff für die Cholera, A. Wassermann für den Pyocyaneus (s. dort). Es geschah dies in der allgemeinen üblichen Weise durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit steigenden Dosen der giftigen Filtrate. So erhielt man Sera, die die mehrfach tödliche Dosis der giftigen Filtrate sicher zu neutralisieren vermochte.

Demnach ist bei diesen Bakterienarten auf Grund der bisherigen Versuchsergebnisse das Verhältnis ein derartiges, dass der Hauptteil der giftigen Substanz in den Bazillenleibern fest haftet und nicht in die Lösungen übergeht. Dies sind die Endotoxine, vergleichbar den Endoenzymen der Hefe und der Bakterien selbst.

Außerdem treten geringe Mengen eines echten Toxins auf, die in das Filtrat übergehen.

Die weitere Frage ist nun die, ob wir berechtigt sind, aus diesen Versuchen zu folgern, dass auch unter natürlichen Verhältnissen, also im Organismus, die Giftproduktion in derselben Weise sich gestaltet.

Das scheint mit ziemlicher Sicherheit zu verneinen zu sein.

Vielmehr ist es sehr wahrscheinlich, dass die geringen Spuren des Giftes, welche wir in diesen Kulturfiltraten finden, und die, wie wir sahen, bei zunehmender Auslaugung in alten Kulturen an Menge etwas zunehmen, nicht das primäre Gift der Erreger darstellen, dass wir in der Pathologie dieser Infektionskrankheiten beim Menschen in Wirksamkeit treten sehen. Der Auslaugungsprozess, wie er sich spontan in alten Kulturen vollzieht, ist durchaus nicht ein in die Konstitution dieser labilen Körper wenig eingreifender. In derartigen alten Kulturen kommen plötzliche starke Veränderungen der Reaktion von Säure zu starkem Alkali vor: es bilden sich Ammoniakverbindungen und andere chemische Stoffe, von denen wir wissen, dass sie auf die Bakteriengifte ändernd und zerstörend einwirken. Demnach dürfen wir annehmen, dass selbst diese in die Lösungen übergehenden geringen Mengen des Choleragiftes u.s.w., gegen die man ein Antitoxin erzeugen kann, bereits nicht mehr die primären Gifte dieser Mikroben darstellen, die sie sicher im menschlichen Organismus bilden, sondern vielmehr eine sekundäre und beständigere Modifikation, und zwar gründen wir uns dabei darauf, dass, wie Wassermann [1] beim Pyocyaneus fand, man gegen dieses gelöste Gift zwar sicher Antitoxin erzeugen kann; dass aber dieses Antitoxin sich doch anders verhält wie bei der Diphtherie. Denn diese Antitoxine neutralisieren die entsprechende Toxinmenge in beliebig vervielfachten Dosen, wenn man ihre eigene Quantität in derselben Weise vervielfältigt. Wenn also 10 Dosen Diphtherieantitoxin 10 Dosen Toxin absättigen, so sättigen 1000 Dosen 1000 Dosen Toxin. Beim Pyocyaneus gilt dieses »Gesetz der Multipla« nur innerhalb sehr enger Grenzen, bis etwa zu der 8—10fachen Dosis letalis. Darüber hinaus geht die Neutralisierung nicht: die Tiere sterben trotz großer Antitoxindosen.

Demnach müssen wir dahin resümieren, dass es überhaupt zweifelhaft ist, ob wir das primäre, echte Toxin der Cholera u. s. w. bei der Verwendung unserer bisherigen Kulturmedien überhaupt in Händen gehabt haben; es dürfte eine Frage der geeigneten Nährsubstanzen sein, und weiterer systematischer Arbeiten bedürfen, um diesem wichtigen Ziel näher zu kommen. Einen wie gewaltigen Einfluss die geeignete Kulturflüssigkeit für die Produktion des echten Giftes in künstlichen Nährmedien besitzt, zeigt das Beispiel des Diphtheriegiftes, von dem nach den ersten Versuchen von Roux und Yersin 30—36 cm³ erforder-

lich waren, um ein Tier typisch akut zu töten, und bei welchen man durch systematisch genaues Studium der Nährböden und Auswahl geeigneter Kulturen heute dazu gelangt ist, dass 1—2 mg ausreichen. Demgemäß betrachten wir die Frage des Choleragiftes und der ähnlichen Gifte als eine in vielen Punkten noch offene und nicht gelöste.

Wir wollen indessen nicht verfehlen, darauf hinzuweisen, dass ein experimentell und praktisch in dem Wesen der Cholerainfektion so erfahrener Autor wie R. PFEIFFER den Standpunkt einnimmt, dass auch die bei der spontanen Cholerainfektion des Menschen so auffällig in die Erscheinung tretende Intoxikation hervorgerufen werde durch die Resorption von infolge Auflösung des Choleravibrio in Freiheit gesetzten Giften, den Endotoxinen. Nach seiner Ansicht sind also die Endotoxine das ausschlaggebende Gift bei der Cholera und den analog sich verhaltenden Infektionskrankheiten, wie Typhus u. s. w. Für diese Ansicht, dass bei diesen Infektionskrankheiten nur die Bakterien als solche und das in ihrem Leibe enthaltene Gift in Frage kommen, nicht aber ein wie bei Diphtherie u. s. w. von ihrem Leibe abtrennbares lösliches Gift, dessen Anwesenheit wir andererseits im Menschen wie oben ersichtlich, nicht völlig in Abrede stellen können, für diese Ansicht sprechen die Erscheinungen, die beim Ablauf dieser Krankheiten und beim Immunisieren gegen diese Bakterien vor sich gehen, und die Stoffe, die sich dabei im Serum vorfinden. Wir sahen nämlich, dass bei Cholera u. s. w. ausschließlich bakterieide Stoffe auftreten; solche ausschließlich bakterieide Stoffe treten aber, wie WASSERMANN am Pyocyaneus zeigen konnte, nur bei der Resorption körperlicher Bestandteile der Bakterien auf, während die Toxine stets gleichzeitig antitoxisch und bakteriid wirkende spezifische Stoffe im Serum erzeugen. Weiteres über diese Frage s. Bd. III (Immunität).

Die Bakterienproteïne.

Wenn man diejenigen Bakterien, die lösliche Gifte produzieren, von diesen möglichst völlig befreit, so bleiben noch die dem Zellleib angehörigen Stoffe zurück. Diese Stoffe haben nun auch noch eine physiologische Wirksamkeit, indem sie an der Applikationsstelle Entzündungen, aseptische Eiterungen und Nekrosen, außerdem geringfügige Allgemeinerscheinungen, wie Fieber, Mattigkeit, Kopfschmerzen u. s. w. erzeugen.

Dieselben Wirkungen haben auch die mit chemischen Methoden aus diesen Bakterienleibern dargestellten eiweißähnlichen Körper, die man nach dem Vorgang von BUCHNER als Bakterienproteïne bezeichnet. Sie werden nach verschiedenen Methoden dargestellt.

Hauptsächlich benutzt man dazu das Extrahieren mit überhitztem Wasser im Autoklaven, das einfache Auskochen mit Wasser, und das Extrahieren mit verdünnten Alkalien. In neuer Zeit kamen dann jene Methoden dazu, die nach dem Vorgange KOCHS und BUCHNERS die Bakterien erst zermalmten, und zwar in feuchtem oder getrocknetem Zustande, um dann ihren Inhalt, zum Teil mit Zuhilfenahme hydraulischer Pressen, zu gewinnen.

So erhielt man eine große Reihe von Bakterienproteïnen, die zwar in Einzelheiten verschieden, im Grunde doch ähnliche Wirkungen zeigten. Wir werden ihnen im speziellen Teil noch häufig begegnen, wo auch die Hauptarbeiten auf diesem Gebiet zitiert sind.

Es erübrigt sich, hier auf diese Proteïne im Detail einzugehen, denn durch die Arbeiten von Römer, Buchner, Schattenfroh, Klemperer[52] und vieler anderer ist zweifellos erwiesen, dass zum mindesten die aus unzerkleinerten Mikroben durch gewaltsame Extraktion isolierten eiweißähnlichen Stoffe absolut keine spezifische Wirkung haben, also als Krankheitsursachen sui generis nicht in Betracht kommen.

Dies gilt aber nur für die aus den Leibern dargestellten Eiweißstoffe an sich in idealer Reinheit. Sie so zu isolieren ist aber in den seltensten Fällen möglich, und zwar nur dann, wenn die Bakterien nur frei lösliche spezifische Gifte produzieren, von denen ihre Leiber völlig getrennt werden können, wie es Kossel[8] bei den Diphtheriebazillen gethan hat. Dann bleiben die Proteïne ohne spezifische Wirkungen zurück, wie man sie ganz ähnlich aus den harmlosesten Bakterien gewinnen kann, und wie auch andere körperfremde Eiweißstoffe sich verhalten, die ja ebenfalls sterile Abszesse u. s. w. erzeugen.

Meist aber ist eine radikale Trennung dieser Proteïne im engeren Sinne von den Giften nicht möglich. Bei den meisten Bakterien haften an den Proteïnpräparaten noch Reste der spezifischen Giftstoffe oder ihrer sekundären Produkte, besonders der Endotoxine und ihrer Derivate, so dass dann auch die Proteïnpräparate noch charakteristische Giftwirkungen zeigen, wie es bei Cholera, Typhus, Tuberkulose der Fall ist (s. im speziellen Teil). Hier lässt sich also die reine Proteïnwirkung nicht demonstrieren, sondern nur theoretisch konstruieren.

Ganz zu trennen von diesen Giftwirkungen sind die immunisatorischen Vorgänge, die durch die Zellsubstanzen der Bakterien, sei es der unzerkleinerten Leiber oder chemischer Präparate ausgelöst werden, die Probleme der baktericiden Immunität, die durch die Arbeiten von Pfeiffer & Wassermann für Cholera, Pfeiffer & Kolle für Typhus, Koch für die Tuberkulose völlig aufgeklärt sind (s. b. Immunität, Bd. III).

Diese Vorgänge haben mit der toxischen Wirkung der Zellproteïne gar nichts zu thun; hier handelt es sich um Einführung von passenden Rezeptoren, die die baktericiden Schutzkräfte, die Lysine, Präzipitine und Agglutinine wachrufen; um Vorgänge, die von der feinen sterischen Konfiguration der Proteïnmoleküle abhängig sind.

Vorläufig kann man mit Sicherheit derartige Rezeptoren nur in den unveränderten Bakterienzellen annehmen, die wie Choleravibrio, Pneumococcus u. s. w. in toto jene destruktiven Prozesse auslösen; andererseits kann man ziemlich sicher sagen, dass gewaltsame Extraktion, also Darstellung chemischer Proteïnpräparate meist jene zarte Atomgruppierung so verändert, dass keine oder sehr schwache bakteriicide Reaktion ihrer Einführung folgt, dass vielmehr diese Eiweißstoffe nur dieselben Reaktionen auslösen wie jeder körperfremde Eiweißstoff, d. h. die Bildung spezifischer Präzipitine (Bordet, Wassermann, Myers), die mit den Agglutininen allerdings wohl sehr nahe verwandt sind; sehr wahrscheinlich ist es dagegen, dass bei den etwas schonender dargestellten, wie Kochs Tuberkulin (s. d.) und bei den Buchnerschen Plasminen, z. B. des Choleravibrio und des Tuberkelbacillus, sich die spezifischen Rezeptoren erhalten, so dass diese Präparate bakteriicide, immunisatorische Prozesse auslösen.

Zusammenfassung.

1. Eine Gruppe von Bakterien erzeugt als freie Sekrete echte Toxine. Nach Abzug dieser löslichen extrahierbaren Gifte bleibt ein reines unspezifisches Bakterienproteïn zurück. Typus: Diphtherie.

2. Eine andere große Gruppe bildet scheinbar nur Endotoxine: echte Toxine, die an die lebende Zelle mehr oder minder fest gebunden sind, also nur in sehr geringem Maße, in unverändertem Zustande vielleicht außerhalb des Körpers gar nicht, sezerniert werden; beim Absterben der Zelle werden sie teilweise frei, teilweise bleiben sie gebunden, oder gehen in sekundäre, giftige Modifikationen nicht mehr toxinartiger Natur über. Bei dieser Gruppe sind also die toten Zellleiber nicht restlos von anderen Giften zu befreien; das reine Proteïn ist nicht in ungetrübter Wirksamkeit zu erkennen. Mit diesen Vorbehalten sind jedoch die Proteïnwirkungen nachzuweisen. Typus: Cholera, Typhus, Pneumococcus.

3. Eine dritte Gruppe bildet vielleicht gar keine echten Toxine, auch nicht intraplasmatisch. Das Zellplasma enthält Gifte anderer Art, die das Bild der Proteïnwirkung trüben. Typus: Milzbrand, Tuberkulose. Möglicherweise hat man bei fortschreitender Erkenntnis Gruppe 2 mit 3 zu vereinigen.

Allen Bakterien gemeinschaftlich ist die pyogene Wirkung ihrer Proteïne, die vorwiegend auf ihrer Eigenart als körperfremden Eiweißstoffen beruht und die sich in ganz ähnlicher Weise auch durch körperfremde Eiweißstoffe nichtbakterieller Herkunft erzielen lässt.

Dass jeder fremde Eiweißstoff ein Schädling für den Organismus ist, den er zu bekämpfen sucht, zeigen jene spezifischen Fällungsfermente, die Präzipitine, die nach Einführung jedes fremden Eiweißstoffes im Organismus auftreten. Wie nach der Ehrlichschen Anschauung alle Nährstoffe Rezeptoren finden müssen, um assimiliert zu werden, so werden, und besonders bei abnormer, d. h. subkutaner resp. intravenöser Einführung, jene Rezeptoren gegen die fremden Proteïne mobil gemacht, um sie anzugreifen und unschädlich zu machen.

Litteraturverzeichnis.

[1] Buchner, Die Bedeutung der aktiven löslichen Zellprodukte etc. Münch. med. Woch., 1897, 12.

[2] Spronck, Prépar. de la tox. dipht. Ann. Pasteur, XII, 701, 1898.

[3] Roux & Yersin, Contribution à l'étude de la diphthérie. Ibid., III, 273 1889; IV, 385, 1890.

[4] Armand & Charrin, Transformation de la matière organique azoté etc. Bull. méd., 1891, 356; 1892, 957; ref. Centralbl. f. Bakt. XI, 248. (1892); s. a. Buchner, Bakteriengifte und Gegengifte, Münch. med. Woch., 1893, 449.

[5] Guinochet, Contrib. à l'étude de la toxine du bacille de la diphthérie. Arch. d. méd. expérim., 1892, 487.

[6] Uschinski, Les poisons de la diphthérie et du choléra. Ibd., 1893, 293.

[7] Lubowski, Ueb. einen atoxischen und avirulenten Diphtheriestamm. Z. f. Hyg., 35, 87. (1900).

[8] H. Kossel, Zur Kenntnis des Diphtheriegiftes. Centr. f. Bakt., XIX, 977. (1898).

[9] Gamaleïa, Rech. expérim. sur les poisons du choléra. Arch. de méd. exper. 1892, 173.

[10] Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig, 1900.

[11] Buchner, Bakteriengifte und Gegengifte. Münch. med. Woch., 1893, 449.

[12] Kitasato, Exper. Unt. üb. d. Tet. Gift. Zeitschr. f. Hyg., X. 287. (1891).

[13] Marmier, Les toxines et l'électricité. Ann. Past., X, 469. (1896).

[14] Sieber, Ueb. die Entgiftung der Toxine durch die Superoxyde. Z. physiol. Ch., 32, 573. (1901).

[15] Fermi & Pernossi, Ueber das Tetanusgift. Zeitschr. f. Hyg., XVI, 385. (1894).

[16] Brieger, Weitere Erfahrungen über Bakteriengifte. Ebd., XIX, 111. (1895).

[17] Salkowski, Ueber die Wirkung der Antiseptica auf Toxine. Berl. klin. Woch., 1898, 545. (Nr. 25).

[18] Ehrlich, Die Wertbemessung des Diphterieheilserums. Klin. Jahrbuch, VI.

[19] Brieger, Kitasato & Wassermann, Immunität und Giftfestigung. Z. f. Hyg., XII, 137. (1892).

[20] Dönitz, Ueber das Tetanusantitoxin. Deutsche med. Wochenschr., 1897, 428.

[21] Goldberg, Ueb. Ausscheidg. des Tetanusgiftes durch die Nierensekretion. Centralbl. f. Bakt., 26, 547. (1899).

[22] S. bes. Brunner, Z. Kenntnis d. Tetanusgiftes. Zeitschr. f. klin. Med., 31, 367. (1897) (Litteratur).

[23] S. dar. v. Leyden-Blumenthal, Der Tetanus. Nothnagel's Handb., Wien 1901.

[24] Wassermann, Ueber die persönliche Disposition und Prophylaxe gegen Diphtherie. Ztschr. f. Hyg., XIX, 408. (1895).

[25/26] Metchnikoff, Influence de l'organisme sur les toxines. Ann. Past., XI, 1897, 801; XII, 1898, 81.

[27] Asakawa, Die Basis der natürl. Immun. des Huhnes gegen Tetanus. Centralbl. f. Bakt., 24, 166. (1898).

[28] Morgenroth, Zur Kenntnis des Tetanus des Frosches. Arch. internat. d. Pharmacodyn., VII, 265. (1900). S. A.

[29] Wassermann & Takaki, Ueber tetanusantitoxische Eigenschaften des Centralnervensystems. Berl. klin. Wochenschr., 1898, pag. 5. — Wassermann, Weitere Mitteil. über Seitenketteninmunität, ibid., 1898, 209.

[30] Gibier, Effets produits par l. toxines etc. injectées dans le rectum. Sem. méd., 1896, 202. (Ref.)

[31] Charrin & Cassin, Fonctions protectrices actives de la muqueuse intestinale. Ibid., 1895, 545.

[32] Nencki & Schoumow-Simanowski, Die Entgiftung der Toxine durch die Verdauungssäfte. Centralbl. f. Bakt., 23, 840. (1898).

[33] Ransom, Das Schicksal des Tet. Giftes nach seiner intestinalen Einverleibung. Deutsche med. Woch., 1898, 117.

[34] Carrière, Toxines et digestion. Ann. Past., XIII, 435, 1899 (dort Litteraturübersicht). — Ders., Du sort le la toxine tétanique introduit dans le tube digestif. Compt. rend. Soc. Biol., 1899, 179.

[35] Répin, Sur l'absorption de l'abrine par les muqueuses. Ann. Past., IX, 517. (1895).

[36] Charrin, Action des sucs digestifs sur les poisons microbiens. Arch. de phys., 1898, 67. — Charrin & Lefèvre, Action de la pepsine sur la toxine diphth. Compt. rend. Soc. Biol., 1897, 830; Sem. méd., 1897, 296. — Charrin & Levaditi, Action du pancréas sur la toxine diphth. Compt. rend. Soc. Biol., 1899, 215.

[37] Madsen, Ueber Tetanolysin. Z. f. Hyg., 32, 214. (1899).

[38] Neisser & Wechsberg, Ueber das Staphylotoxin. Zeitschr. f. Hyg., 36, 299. (1901). S. A.

[39] Jacoby, Ueb. Ricinimmunität. Beitr. z. chem. Physiol., I, 51. (1901).

[40] Madsen & Dreyer, Ueb. Immun. mit den Toxonen d. Diphtheriegiftes. Z. f. Hyg., 37, 249. (1901).

[41] Ehrlich, Experimentelle Unters. über Immunität. Deutsche med. Woch., 1891, 976, 1218. — Ders., Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Fortschr. d. Med., 1897, 41.

[42] Calmette, Contrib. à l'étude des venins. Ann. Pasteur, IX, 225. (1895).

[43] Martin & Cherry, The nature of the antagonism between toxins and antitoxins. Proc. Roy. Soc., 63, 420. — Martin, Relation of the toxin and antitoxin of snake venom. ibid., 64, 88. (1899).

[44] Wassermann, Untersuch. über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Z. f. Hyg., XXII, 263. (1896).

[45] Dzierzgowski, Zur Frage über die Beziehungen zwischen dem antidipht. Heilserum u. d. Diphtherietoxin. Arch. internat. de pharmacodyn., V, 1. (1898); s. andererseits auch Marenghi, Ueb. d. gegens. Wirkg. antidipht. Serums und des Dipht. Toxins. Centralbl. f. Bakt., 22, 520. (1897).

[46] Camus & Gley, Recherches sur l'action physiol. du sérum d'anguille. Archives internationales d. pharmacodyn., V, 247. (1898). S. A.

[47] Kossel, Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Berl. klin. Wochenschr., 1898. 7.
[48] Cobbett & Kanthack, Ueb. das Schicksal d. Diphtherietoxins im Tierorganismus. Centralbl. f. Bakt., 24, 129. (1898).
[49] Ehrlich, Die Wertbemessung des Diphtherieserums. Klin. Jahrb., VI., 299. (1899). — Ders., Ueber die Const. des Diphtheriegiftes. Deutsch. med. Woch., 1898, 597.
[50] Knorr, Die Entstehung des Tetanusantitoxins. Fortschr. d. Med., 1897, 657.
[51] Madsen, Constitution du poison diphthérique. Ann. Past., XIII, 568, 1899.
[52] Klemperer, Die Bezieh. verschied. Bakteriengifte zur Immunität und Heilung. Z. f. klin. Med., XX, 165 (1892). (Litteratur.)

VIII.

Erbliche Uebertragung von Infektionskrankheiten.

Von

Prof. Dr. A. Wassermann

in Berlin.

Unter erblicher Uebertragung einer Infektion verstehen wir die Uebertragung der Infektionserreger seitens der Eltern auf die Nachkommenschaft vor der Geburt.

Diese Uebertragung ist denkbar seitens der Eltern, indem bereits die Keimzellen, also das Ei oder das Sperma, im Momente der Befruchtung Träger des Infektionserregers sind, und daher die Infektion der Frucht bereits mit dem Augenblicke der Konzeption einsetzt, germinale Infektion, oder seitens der Mutter auf den Fötus mittels des placentaren Kreislaufes, placentare Infektion. Von seiten des Vaters ist noch eine intrauterine Infektion des Fötus denkbar mittels infizierenden Spermas während der Gravidität. Fälle dieser letzteren Kategorie sind indessen beim Menschen bisher ausschließlich nur bei Syphilis beobachtet worden. Streng im naturwissenschaftlichen Sinne genommen handelt es sich indessen bei keiner der soeben erwähnten Uebertragungsmodi um eine »Vererbung« von Infektionskrankheiten. Denn die »Vererbung« gewisser physiologischer Eigenschaften ist stets eine Funktion des Chromatins, sei es der Sperma-, sei es der Eizelle. Weder bei der germinalen noch bei der placentaren Uebertragung von Infektionen ist indessen das Chromatin beteiligt, sondern selbst bei dem ersteren Modus geschieht die Uebertragung durch Elemente, welche den Keimzellen einfach anhaften, also ihnen fremd sind. Mit Recht heben HANSEN[1] und LUBARSCH[2] diesen Unterschied hervor, und der letztere Autor schlägt deshalb vor, die placentare Uebertragung einer Infektion als eine Metastase in einen fremden Organismus, die germinale Uebertragung dagegen »als eine durch die Keimzellen vermittelte Infektion« zu benennen.

Jedenfalls müssen wir also im folgenden diese beiden Arten der erblichen Infektionsübertragungen scharf auseinanderhalten.

Die hereditäre Uebertragung von Infektionskrankheiten nimmt seit alters einen breiten Raum in dem Denken der Aerzte und damit in der medizinischen Litteratur ein. Während man indessen früher vor der Entdeckung der wichtigsten Infektionserreger und der Methoden ihres Studiums durch R. KOCH bezüglich der mehr oder minder großen Wichtigkeit der Heredität für die Verbreitung der Infektionskrankheiten zu-

meist auf spekulative Betrachtungen und statistische Zusammenstellungen angewiesen war, ist dieses Gebiet in neuerer Zeit der Gegenstand exakter bakteriologischer Studien geworden. Ja, wie wir im weiteren Verlaufe dieses Kapitels sehen werden, bedarf gerade dieses Gebiet, d. h. der sichere Nachweis, dass die bei einem Deszendenten gefundenen Infektionserreger in der That von dem Aszendenten vor der Geburt übertragen sind, ganz besonders vorsichtiger, geübter Untersuchung und Beurteilung. Mit der einfachen statistischen, von niemand bezweifelten Thatsache, dass gewisse besonders chronische Infektionskrankheiten die Kinder der an denselben erkrankten Eltern häufiger als diejenigen gesunder Eltern befallen, ist noch kein Beweis für die erbliche Uebertragung der betreffenden Infektion vor der Geburt erbracht, da naturgemäß die Gefahr und Möglichkeit der Kontagion intra vitam bei derartigen Kindern weit größer ist als bei solchen, welche in gesunder Umgebung aufwachsen.

Was zunächst die **placentare Uebertragung** von Infektionserregern betrifft, so ist dieselbe in zweifelloser Weise in einer Anzahl von Fällen der verschiedensten Infektionen bei Mensch und Tieren festgestellt worden.

Die Bedingungen, unter welchen eine placentare Infektion zustande kommen kann, wurden vielfach experimentell studiert.

Abgesehen von den älteren Untersuchungen bei Milzbrand von STRAUS & CHAMBERLAND[3] waren es besonders die ersten Arbeiten von BAUMGARTEN[4] und M. WOLFF[5, 6, 7], welche die umfassende experimentelle Prüfung dieser Frage veranlassten. WOLFF kam auf Grund seiner Experimente mit Milzbrandinfektion an graviden Meerschweinchen und Kaninchen zu dem Schlusse, »dass die Placenta, abgesehen von seltenen durch pathologische Veränderungen derselben bedingten Ausnahmefällen, zu allen Zeiten der Schwangerschaft eine unüberschreitbare Schranke für Milzbrandbazillen bildet«. Zu den gleichen Resultaten gelangte WOLFF bei Versuchen mit Vaccine am Menschen, indem die Kinder von 17 während der Schwangerschaft mit Erfolg geimpften Frauen sich nach der Geburt ausnahmslos für die Vaccineimpfung empfänglich zeigten.

Demgemäß betrachtet WOLFF die Placenta als ein im normalen Zustande für Bakterien undurchgängiges Filter, das nur durchlässig wird, wenn es selbst durch die Bakterien geschädigt wird. In dieser Hinsicht legt WOLFF besonderen Nachdruck auf Blutungen, welche in das Placentargewebe erfolgen. Der gleichen Ansicht gaben sodann andere Bearbeiter dieser Frage auf Grund ihrer Experimente und Beobachtungen Ausdruck, so MALVOZ[8], ROSENBLATH[9], EBERTH[10], ERNST[11], HILDEBRANDT[12], von welchen die letztgenannten drei Autoren ihre Beobachtungen bei Typhusinfektionen des Menschen machten. Alle diese Forscher nehmen an, dass gröbere Läsionen der Placenta vorhanden sein müssen, um den Uebergang von Infektionserregern von Mutter auf Frucht zu gestatten.

Besonders ging dies aus den Experimenten von MALVOZ hervor. MALVOZ bestätigte zunächst in seiner Arbeit die älteren Resultate von FEHLING, AHLFELD, KRUKENBERG u. a., dass unbelebte feinste Partikelchen wie Tusche, schwefelsaurer Baryt, sowie nicht pathogene Bakterien die Placenta nicht zu durchdringen vermögen. Injizierte er dagegen trächtigen Tieren pathogene Mikroorganismen, so konnte er entsprechend häufiger eine Infektion der Frucht konstatieren, je nachdem die betreffende Bakterienspecies infolge ihrer biologischen Eigenschaften in der

Placenta selbst Gewebsläsionen hervorzubringen vermochte. Dementsprechend konnte er bei Infektionsversuchen mit Hühnercholerabazillen, welche als Erreger einer hämorrhagischen Septikämie in allen Geweben und damit auch in der Placenta Hämorrhagieen verursachen, fast konstant den Uebergang der Keime auf die Frucht feststellen. Auch in den Placenten von milzbrandinfizierten Meerschweinchen konnte Malvoz Blutungen und demgemäß in etwa der Hälfte der Fälle den intrauterinen Uebergang der Milzbrandkeime auf den Fötus beobachten. Im Gegensatze zu den Meerschweinchen zeigten milzbrandinfizierte Kaninchen keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen der Placenta und übereinstimmend damit konnte bei dieser Tierart nur in äußerst seltenen Fällen der Uebergang von Milzbrandbazillen auf den Fötus festgestellt werden.

Im Gegensatze zu diesen Autoren nehmen indessen andere an, dass eine placentare Uebertragung von Infektionserregern möglich sei, ohne dass die Placenta irgendwie nachweislich erkrankt ist.

In dieser Hinsicht ist an erster Stelle Baumgarten zu nennen, der diesen Standpunkt gestützt auf seine Beobachtungen mit großem Nachdruck vertritt.

Auch Birch-Hirschfeld[13, 14] nimmt an, dass Milzbrandbazillen die Placenta, ohne in derselben pathologische Störungen hervorgerufen zu haben, durchdringen können, indem sie aus den Bluträumen der Placenta materna in das Gewebe der Placenta foetalis durchwachsen. Es spielt dabei nach Birch-Hirshfeld neben der Virulenz des Infektionserregers der anatomische Bau der Placenta, der bei verschiedenen Tierspecies ein verschiedener ist, eine große Rolle. Die Kaninchen- und Ziegenplacenta erleichtert durch ihren Bau den Uebergang von Infektionserregern, die Mäuseplacenta bietet einen weit wirksameren Schutz dagegen. Dementsprechend war auch das experimentelle Resultat. Die menschliche Placenta verhalte sich ihrem Bau nach wie die Kaninchenplacenta, sei daher ungefähr ebenso leicht von Infektionserregern zu durchdringen wie diese.

Auch Latis[15] glaubt auf Grund seiner Experimente an graviden Meerschweinchen, dass die Milzbrandbazillen infolge Durchwachsens von Mutter auf den Fötus übergehen können, ohne dass die Placenta dabei sichtbar geschädigt wird. Das gleiche behaupten Freund & Levy[21] für den Typhusbacillus auf Grund einer Beobachtung am Menschen.

Lubarsch[16], der ebenfalls in der Mehrzahl seiner experimentellen Fälle von placentarem Uebergang der Mikroorganismen auf die Frucht Hämorrhagieen oder andere nachweisbare Läsionen der Placenta vermisste, steht gleichfalls auf dem Standpunkte, dass pathogene Bakterien die Epithelien und Kapillarräume der Placenta durchwachsen können. Für dieses Vorkommnis ist indessen nach Lubarsch nicht sowohl der anatomische Bau der Placenta als vielmehr die Menge und Virulenz sowie die Dauer der Einwirkung der in der Placenta vorhandenen Mikroorganismen maßgebend. Das Durchwachsen und damit der Uebergang auf den Fötus beginne erst, wenn sich die Mikroorganismen in den intravillösen Räumen sehr stark vermehrt haben. Deshalb sei entscheidend für den gesamten Vorgang der placentaren Uebertragung die Zeitdauer, welche verfließt von dem ersten Auftreten der Mikroorganismen in der Placenta bis zum Tode des Muttertieres.

Hiermit erklärt Lubarsch auch das verschiedene Verhalten der einzelnen Infektionserreger bezüglich der Häufigkeit des Durchtrittes durch die Placenta. Die Milzbrandbazillen treten erst sehr spät, kurz vor dem Tode des Tieres in der Placenta auf und zeigen dortselbst nur eine sehr mäßige Vermehrung, deshalb ist in praxi der placentare Uebergang derselben auf die Frucht ein seltener. Erleichtert wird derselbe allerdings durch etwa stattfindende anatomische Störungen der Placenta. Dagegen siedeln sich Pneumokokken und pyogene Kokken sehr frühzeitig in der Placenta an und vermehren sich gewöhnlich in derselben beträchtlich bis zum Tode des Tieres, deshalb beobachtet man sowohl im Experiment bei Tieren wie in der Praxis beim Menschen (Nettfr) weit häufiger einen Uebergang dieser Mikroorganismen auf die Frucht.

Was die Infektionen betrifft, bei welchen beim Menschen eine sichere placentare Uebertragung von Mutter auf Kind beobachtet wurde, so sind diese abgesehen von Tuberkulose, Lepra und Syphilis, welche wir weiter unten besprechen werden, Milzbrand (Paltauf[17]), Pneumonie (Levy[18], Netter[19], Viti[20]), Typhus (Eberth l. c., Ernst l. c., Hildebrand l. c., Chantemesse & Widal, Freund & Levy[21]), pyogene Kokken (Auché[22], Lebedeff[22a], Fränkel & Kiderlen[23]), Febris recurrens (Spitz zit. nach Roger, Malad. inf. Paris 1902, p. 1222), Variola (Champ[24], s. dort auch Litteratur). Nicht sicher scheint mir die Beobachtung von Tizzoni & Cattani[25] über placentare Uebertragung von Cholera asiatica beim Menschen, ebenso die Angaben über angebliche placentare Uebertragungen beim Menschen von Scharlach, Masern, Malaria und Gelenkrheumatismus (Baillon, Ferrario, Portier, Vogel, Heine, Rilliet & Barthez, Pitres, Aubanais, Schurig, Hoffmann, Russel, Pollack, Schäffer zit. nach Roger l. c.).

Für eine Anzahl anderer Infektionen ist die Möglichkeit der placentaren Uebertragung experimentell erwiesen, so für den Rotz (Löffler[26]), indessen liegen für den Menschen keine Beobachtungen vor. Für Lyssa wird die Möglichkeit der placentaren Uebertragung auf Grund von Experimenten (Perroncito & Carita[27]) behauptet, von Zagari[28] dagegen bestritten.

Wir ersehen sonach aus den soeben angeführten Fällen, dass bei einer großen Anzahl von akuten Infektionen die Möglichkeit der placentaren Uebertragung beim Menschen vorliegt. Indessen sind es immerhin nur wenige Fälle, welche bisher zur Beobachtung kamen, so dass wir dieser Art der Uebertragung in praxi irgend eine bedeutendere Rolle bei der Verbreitung der genannten akuten Infektionen nicht zuschreiben können. Gegenüber dem Faktor der intravitalen Infektion tritt die placentare Uebertragung vollkommen zurück. Es ist dies ohne weiteres klar, denn abgesehen davon, dass, wie wir sahen, der Uebergang der Infektionserreger durch die Placenta stets nur unter gewissen Bedingungen in einem Prozentsatze der Fälle stattfindet, kommt bei den akuten Infektionen noch der Umstand hinzu, dass die Frucht im Verlaufe derselben zumeist abstirbt. In der That wurde denn auch von allen Seiten bisher auf die hereditäre Uebertragung akuter Infektionen mehr ein wissenschaftlicher als praktisch epidemiologisch in Betracht kommender Wert gelegt. Anders dagegen steht dies mit der hereditären Uebertragung der chronischen Infektionskrankheiten, Syphilis, Lepra und Tuberkulose. Abgesehen von der Syphilis, deren Erreger uns unbekannt ist und über dessen

Uebertragungsmechanismus vor der Geburt wir daher keinerlei exakten Beobachtungen anstellen können, ist es von den bei uns heimischen Infektionen vornehmlich die Tuberkulose, für welche von einer sehr großen Anzahl von Forschern und Praktikern der Heredität die allergrößte Bedeutung zugeschrieben wird. Andere dagegen betrachten diesen Vorgang auch bei dieser Infektion als untergeordneten Faktor für die Verbreitung der Krankheit und ziehen vielmehr hierfür fast ausschließlich die intravitale Kontagion heran. Die Hauptvertreter der letzteren Lehre sind R. Koch und seine Schüler, vornehmlich Cornet, während auf der anderen Seite in erster Linie Baumgarten und dessen Schüler seit langem durch eine große Reihe von Arbeiten und Beobachtungen der Heredität den breitesten Raum bei der Uebertragung des Tuberkelbacillus einzuräumen suchen. Ich möchte indessen ausdrücklich hier betonen, was vielen Autoren bei der Durchsicht der Litteratur offenbar entgangen ist, dass weder Baumgarten die Kontagion der Tuberkulose post partum vollständig leugnet, noch R. Koch auf dem Standpunkt steht, die Möglichkeit jeder hereditären, d. h. placentaren Uebertragung der Tuberkelbazillen in Abrede zu stellen. Nur über die germinale Uebertragung der Tuberkelbazillen (s. unten), sowie überhaupt über die Wichtigkeit und Häufigkeit des hereditären Einflusses bei der Tuberkulose gehen die verschiedenen Ansichten weit auseinander.

Betreffs des Näheren in dieser Beziehung sowie über die Stellung der Anhänger von Kontagion und andererseits Heredität in der Lehre der Tuberkulose zu den experimentellen und statistischen Untersuchungen vergl. das Kapitel »Tuberkelbacillus« in Bd. II. Hier seien nur die Ansichten und Lehren Baumgartens als des wissenschaftlichen Hauptvertreters für die große Bedeutung der Heredität bei der Tuberkulose insoweit gebracht, als es des Verständnisses halber für das folgende nötig ist. Baumgarten[29 30 31] nimmt nach seinen und seiner Schüler zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand an, dass die Tuberkulose in der übergroßen Zahl der Fälle auf placentare resp. germinale (s. unten) Uebertragung des Tuberkelbacillus zurückzuführen sei. — Baumgarten, sowie seine zahlreichen Anhänger, unter denen wir besonders Jousset[32], Haupt[33 35] und Riffel[34] anführen, sind der Ansicht, dass die erblich übertragenen Tuberkelbazillen nicht sofort oder kurze Zeit nach der Geburt, also innerhalb der ersten Lebensmonate tuberkulöse Veränderungen und Krankheitssymptome stets zu machen brauchen, sondern die ererbte Tuberkulose könne lange Zeit latent bleiben. Mit dieser Latenz der Tuberkulose erklärt Baumgarten die statistische Thatsache, dass die Tuberkulosesterblichkeit nach einem anfänglichen Höhepunkt am Ende des ersten und zweiten Lebensjahres mit Beginn der Pubertät bis ca. zum 30. Lebensjahre von neuem stark in die Höhe steigt. Baumgarten[36] sowie dessen Schüler Einstein[37] sehen als Ursache für die Häufigkeit der Tuberkulose in der genannten Altersepoche nach der Pubertät das Aufhören des Wachstumswiderstandes, den die erblich übertragenen Tuberkelbazillen während der Zeit des Körperwachstums in den embryonalen und jugendlichen Geweben finden, an. Mit dem beendeten Wachstum höre dieser Widerstand auf, und deshalb beginnen nunmehr die von der Geburt an bereits im Körper latent vorhanden gewesenen Tuberkelbazillen sich zu vermehren und sichtbare Krankheitserscheinungen zu machen. Diese »Latenz der Tuberkelbazillen« ist nach Baumgarten für die Gesamtfrage der hereditären Uebertragung der Tuberkulose auch in der Hinsicht von größter Wichtigkeit, als hierdurch

»das Ueberspringen von Generationen« bei der Vererbung der Tuberkulose zustande komme. Der genannte Forscher hält es nämlich für möglich, dass auch bei latenter Tuberkulose, ohne dass also die Erzeuger manifeste Zeichen einer Erkrankung bieten, die in ihrem Organismus latent befindlichen Tuberkelbazillen auf das Kind übertragen und dort wieder manifest werden. Damit erklärt BAUMGARTEN die Fälle, in welchen Kinder scheinbar gesunder Eltern, deren Großeltern oder noch frühere Generationen aber tuberkulös waren, wieder Tuberkulose zeigen.

Dieser Annahme einer eventuell über Jahrzehnte sich erstreckenden Latenz der Tuberkelbazillen und damit ebensosehr dem Heranziehen dieses hypothetischen Faktors in die Lehre von der Verbreitung der Tuberkulose widersprechen indessen zahlreiche Autoren. Und zwar nicht nur Forscher, welche der hereditären Uebertragung des Tuberkelbacillus im Vergleiche zur Kontagion keine besondere Wichtigkeit einräumen, wie HAUSER[38], CORNET[39], AUCHÉ & CHAMBRELENT[40], MOSNY[41] u. a., sondern auch Forscher wie GÄRTNER[50], welcher die erbliche, das heißt allerdings ausschließlich placentare Uebertragung der Tuberkelbazillen als ein »recht häufiges« Vorkommnis erachtet, und ebenso LEUDET[42]. Besonders HAUSER weist darauf hin, dass der gewöhnlich sehr bösartige Verlauf der Tuberkulose im frühesten Kindesalter durchaus gegen die Annahme eines Widerstandes, den die Tuberkelbazillen seitens des jungen Gewebes finden, und wie ihn die »Latenz« fordert, spreche, und stützt sich hiebei auf ausgedehnte Untersuchungen, die sich auf 1800 tuberkulöse Leichen beziehen. Nach diesen, von einem Schüler HAUSERS, SCHMIDT[43], veröffentlichten Ergebnissen findet sich indurierende also langsamer propagierende Tuberkulose im Kindesalter bis zu 10 Jahren in $^1/_2$% der Fälle, jenseits dieser Altersgrenze aber bei über 27% der Fälle. Auch AUCHÉ und CHAMBRELENT (l. c.) betonen, dass bei den bisher bekannten sicheren Fällen von placentarer Uebertragung der Tuberkelbazillen beim Menschen (s. unten) in den Früchten fast ausnahmslos sehr zahlreiche Tuberkelbazillen gefunden worden seien. Die Annahme, dass fötale oder jugendliche Gewebe ein schlechter Nährboden für die Tuberkelbazillen seien, werde demnach durch die Thatsachen nicht gestützt. Und weiterhin weist GÄRTNER (l. c.) rechnerisch auf die Unwahrscheinlichkeit hin, dass, selbst die Möglichkeit einer Latenz von Tuberkelbazillen im BAUMGARTENschen Sinne zugegeben, von diesen wenigen latenten Tuberkelbazillen einige gerade so häufig stets auf den Fötus übertragen werden sollen. »Wenn die fötale Infektion so leicht wäre, dann müsste jede Mutter mit aperter Phthise nur infizierte Kinder gebären, und das wird für den Menschen niemand behaupten.« GÄRTNER kommt daher zu dem Schlusse, »man wird entschieden eher das Richtige treffen, wenn man die Anschauung von der fötalen Infektion bei latenter Tuberkulose fallen lässt, als wenn man sie beibehält.« In der That ist die Möglichkeit oder gar das häufigere Vorkommen der placentaren Uebertragung von Tuberkelbazillen bei latenter Tuberkulose der Mutter in keinem einzigen Falle bisher bewiesen, so dass wir sie vorläufig als hypothetisch ansehen müssen. Auch der Ansicht, dass der jugendliche, im Wachstum befindliche Organismus der Ausbreitung und Thätigkeit der Tuberkelbazillen einen besonderen Widerstand entgegensetze, so dass diese infolgedessen jahrelang latent bleiben, kann ich mich auf Grund eigener[44] sowie der seitens H. KOSSEL[45] auf der Krankenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten gemachten

Erfahrungen nicht ausschließen. Vielmehr stimmen unsere dortselbst gesammelten Erfahrungen mit denen derjenigen Autoren überein, welche gerade für das früheste Kindesalter eine ganz besondere Neigung der Tuberkulose zu progredientem disseminiertem Verlaufe feststellen.

Betrachten wir nunmehr die thatsächlichen Beobachtungen, welche betreffs der placentaren Uebertragung der Tuberkelbazillen vorliegen, so wurde vor allem dieser Frage experimentell vielfach näher getreten.

Die ersten Versuche in dieser Richtung, an tuberkulösen graviden Tieren, zumeist Meerschweinchen und Kaninchen, ausgeführt, von Landouzy & Martin[46], Koubassoff[47], de Renzi[48], Cavagnis[49], welche teils positive, teils negative Resultate ergaben, leiden noch unter einer zuwenig einwandsfreien Versuchstechnik, so dass ihre Ergebnisse einer strengen Kritik nicht standhalten.

Grancher & Strauss[50] brachten die Organteile von zwei Föten, die tuberkulösen Meerschweinchen entstammten, sowie eines menschlichen Fötus von hochgradig tuberkulöser Mutter in die Peritonealhöhle gesunder Meerschweinchen; alle Tiere blieben gesund. Leyden[51] hatte das gleiche negative Resultat bei einem menschlichen und einem Meerschweinchenfötus tuberkulöser Mütter.

Vignal[52] verimpfte Stücke zahlreicher menschlicher Föten von tuberkulösen Müttern auf Meerschweinchen, die Impftiere blieben gesund.

Max Wolff[53] untersuchte 42 Föten von tuberkulösen Kaninchen und Meerschweinchen mikroskopisch auf das Vorhandensein von tuberkulösen Veränderungen und Tuberkelbazillen, er konnte indessen bei denselben ebensowenig wie bei drei menschlichen Föten von an Tuberkulose gestorbenen Müttern Tuberkelbazillen nachweisen. Dagegen erhielt er zweimal positiven Befund, als er die Lebern zweier von einer tuberkulösen Mutter frisch geworfener Meerschweinchen intraperitoneal auf Meerschweinchen verimpfte. Beide Impftiere erkrankten an Peritonealtuberkulose.

Grancher[54] verimpfte die Organteile der gleich nach der Geburt getöteten Jungen von neun tuberkulösen Meerschweinchen auf frische Meerschweinchen, ohne dass eines der geimpften Tiere an Tuberkulose erkrankte.

Die teilweise positiven Ergebnisse Galtiers[55] sind nicht vollständig einwandsfrei, da es sich bei den Jungen um eine Säugungstuberkulose gehandelt haben kann.

Ueber sehr einwandsfreie Versuche berichtet Sanchez-Toledo[56]. Er infizierte trächtige Meerschweinchen mit Tuberkelbazillen und zwar fünfzehn intravenös (warfen 35 Junge), elf intrapleural (warfen 17 Junge), neun subkutan (warfen 13 Junge). Er untersuchte sodann von den Jungen sofort nach der Geburt Milz- und Leberausstriche mikroskopisch, ferner alle Organe in mikroskopischen gefärbten Schnitten, weiter legte er von Milz und Leber Kulturen an, endlich injizierte er die mit fötalem Herzblute zu Brei verriebene Milz oder einen Teil der Leber in die Bauchhöhle gesunder Meerschweinchen. Bei keinem der 65 Jungen ließ sich indessen auf diese Weise Tuberkulose nachweisen.

Auch die experimentellen Versuche Baumgartens (l. c.) fielen bis auf einen zweifelhaften Fall negativ aus.

Die experimentellen Arbeiten von d'Arrigo[57] über den gleichen Gegenstand erscheinen nicht sehr einwandsfrei, da dieser Autor fortwährend von »Sporen« der Tuberkelbazillen spricht.

Sehr ausführlich und unter den größten Kautelen bearbeitete Gärtner[58] die Frage der erblichen Uebertragung der Tuberkelbazillen auf experimentellem Wege. Gärtner infizierte in der ersten Versuchsreihe Mäuse intraperitoneal mit Tuberkelbazillen. Von diesen Tieren erhielt er 19 Würfe, unter welchen zwei bei der Verimpfung auf Meerschweinchen positives Resultat ergaben. In einer zweiten Versuchsreihe suchte Gärtner bei den Muttertieren, Kaninchen, durch intravenöse Injektion von Tuberkelbazillen das Bild der akuten Miliartuberkulose zu erzielen. Im ganzen wurden 10 Kaninchen derart behandelt, welche 51 Früchte lieferten. Zwischen Infektion und Geburt lagen 4—17 Tage. Das Ergebnis war, dass unter den 51 Föten sich bei 5 durch intraperitoneales Verimpfen auf Meerschweinchen Tuberkelbazillen nachweisen ließen.

In einer dritten Versuchsreihe suchte Gärtner das Bild der chronischen Allgemeintuberkulose infolge primärer Lungentuberkulose, wie wir es beim Menschen in vorgeschrittenen Fällen zumeist sehen, nachzuahmen. Bei dieser Versuchsreihe wurden ausschließlich Mäuse verwendet, denen einige Tropfen einer Tuberkelbazillen-Aufschwemmung in die Trachea gespritzt wurden. Bei dieser Versuchsanordnung erhielt Gärtner unter 57 Versuchen acht positive Resultate, bei denen in den Organen der Früchte Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden*). Die Geburt der infizierten Früchte geschah 56, 60, 79, 82, 176, 184, 188 und 250 Tage vor dem Tode der infizierten Mutter.

Zum Nachweise der Tuberkelbazillen in den Früchten ging Gärtner in sehr einwandsfreier Weise vor. Die Föten resp. Jungen wurden sofort in lebhaft siedendes Wasser getaucht, Luft- und Speiseröhre mit ausgeglühten Instrumenten entfernt, ebenso nach Umschneidung des Afters der gesamte Darmkanal mit dem Magen herausgezogen.

Die Maul- und Rachenschleimhaut wurde mittels glühender Pinzette verbrannt. Die so präparierten Tiere wurden alsdann in sterilisiertem Mörser verrieben und je nach der Größe der Föten die gesamte fein verteilte Masse ein bis drei Meerschweinchen in die Bauchhöhle gespritzt.

Gärtner kommt auf Grund der obigen Versuchsergebnisse zu dem Schluss, dass bei vielen Tieren, Mäusen, Kaninchen und wohl auch dem Menschen Tuberkelbazillen recht oft von der Mutter auf die Frucht übergehen.

Inwiefern diese Annahme für den Menschen auf Grund der bisherigen Befunde zutrifft, werden wir alsbald besprechen. Vor allem möchten wir indessen hier bemerken, dass die direkte Uebertragung der Gärtnerschen Versuchsresultate auf die beim Menschen unter natürlichen Verhältnissen vorliegenden Umstände uns deshalb nicht erlaubt erscheint, da bei den Gärtnerschen Versuchen Angaben über die allgemeine Ausbreitung der Tuberkulose bei den intratracheal geimpften Mäusen, sowie insbesondere darüber fehlen, ob die Placenten der infizierten Tiere

*) Gärtner selbst rechnet in dieser Versuchsreihe 77 % positive Erfolge aus, da er 53 Mäuseversuche, welche nur ein einziges positives Resultat ergeben hatten, nicht mitzählt. Die 53 Mäuse waren bereits einmal vorher mit abgetöteten Tuberkelbazillen geimpft worden, und Gärtner nimmt an, dass diese vorhergehende Impfung den placentaren Uebergang der Tuberkelbazillen erschwert habe. Mir scheint indessen gerade dieser Versuch den Verhältnissen beim Menschen am nächsten zu kommen, woselbst wir ebenfalls fast stets neben frischen auch alte tuberkulöse Gewebsveränderungen finden. Wir haben ihn deshalb bei der obigen Berechnung mitgezählt.

erkrankt waren, oder nicht. Besonders das Fehlen der letzteren Untersuchungen ist ein Hinderungsgrund, die erhaltenen Resultate für die menschliche Pathologie ohne weiteres zu verwerten.

In der That erhielt Hauser[59], der in einer sehr ausführlichen Arbeit, welche auch die bis 1898 vorhandene Litteratur vollständig enthält, die erbliche Uebertragung der Tuberkelbazillen an Kaninchen und Meerschweinchen experimentell prüfte, mit Ausnahme eines einzigen zweifelhaften positiven Resultates nur negative Befunde. Hauser erzielte durch Einbringen eines von frischen Leichen gewonnenen Tuberkels in den oberen Thoraxraum von Meerschweinchen eine längere Zeit auf Lungen und Pleura lokalisierte Tuberkulose, passte also auf diese Weise möglichst die Verhältnisse denen beim Menschen an.

Die Kopulation der infizierten Tiere erfolgte 14—18 Tage nach der Infektion, also zu einer Zeit, wo die Tuberkulose bei den Tieren bereits im Gange war.

Von den erhaltenen 22 Jungen hatten 7 tuberkulösen Vater und Mutter, 3 stammten von tuberkulöser Mutter und gesundem Vater, 12 von tuberkulösem Vater und gesundem Muttertier. Die Tiere wurden 4 bis 32 Monate am Leben gelassen, um der angeborenen Tuberkulose Zeit zur eventuellen Entwicklung zu lassen.

Nur ein einziges dieser 22 Tiere zeigte indessen nach längerer Zeit Tuberkulose und zwar ein Tier, welches nur väterlicherseits belastet war. Dem gesamten Befunde nach handelte es sich dabei nach Hauser um eine während des Lebens acquirierte Fütterungstuberkulose. Diese Resultate stimmen mit den von Jäckh[77] und Gärtner (l. c.) bei der gleichen Versuchsanordnung erhaltenen überein. Dagegen entwickelte sich in den Versuchen Bernheims[78] bei denjenigen Tieren, welche von Müttern mit schwerster Infektion und Placentartuberkulose stammten, trotz der Trennung bei längerem Lebenlassen ausnahmslos Tuberkulose.

Fassen wir sonach die bisherigen experimentellen Resultate zusammen, so ergiebt sich hieraus folgendes:

Es kommt zweifellos eine erbliche Uebertragung der Tuberkelbazillen von seiten der Mutter vor und zwar auf dem Wege des Placentarkreislaufes. Indessen finden wir dies nur bei schwerer ausgebreiteter Tuberkulose der Mutter und auch in diesen Fällen bei höchstens 10% der Nachkommen. (Gärtnersche Versuche.)

Mit diesen experimentellen Resultaten stimmen die beim Menschen bisher erhobenen Befunde über die placentare Uebertragung der Tuberkulose vollständig überein, sofern wir an die bisher publizierten Fälle die nötige kritische Sonde anlegen. Denn, wie schon eingangs erwähnt, bedarf gerade der Tuberkelbazillennachweis in Föten resp. Neugeborenen sowie das Urteil, ob es sich um eine kongenitale Tuberkulose handelt, ganz besonderer Vorsicht.

In dieser Hinsicht ist und bleibt das sicherste Verfahren, wie A. Wassermann (l. c. Nr. 44) hervorgehoben hat, der mikroskopische Nachweis der Tuberkelbazillen im Gewebe. Weit unsicherer, da Fehlerquellen besonders in den Händen ungeübterer Untersucher dabei sehr leicht unterlaufen, ist der Nachweis von Tuberkelbazillen in fötalen Organen durch Verimpfen derselben auf Meerschweinchen. Die Verbreitung von Tuberkelbazillen in Laboratorien, in welchen viele Versuche über Tuberkulose gemacht werden, ist eine so große, dass die

Möglichkeit zur unfreiwilligen Uebertragung derselben bei Tierversuchen eine sehr leichte ist, ja dass sogar in den Tierställen derartiger Laboratorien ein nicht unbeträchtlicher Prozentsatz der höchstempfindlichen Meerschweinchen an Spontan-Tuberkulose erkrankt.

Daher muss vor allem gefordert werden, dass bei solchen Experimenten mit der peinlichsten Vorsicht vorgegangen wird, dass ferner nicht nur ein oder zwei Meerschweinchen in den Versuch gezogen werden, sondern eine größere Zahl dieser Tiere. Weiterhin müssen die geimpften Tiere innerhalb einer bestimmten Zeit nach der Impfung eingehen, und endlich muss der Befund ein für die betreffende Impftuberkulose typischer sein, d. h. die ältesten und stärksten tuberkulösen Veränderungen müssen in der Umgebung der Impfstelle gefunden werden. Hauser (l. c.) stellt ferner, wie mir scheint, mit Recht die Forderung, dass die zur Untersuchung gelangende Frucht kein längeres postuterines Leben als drei Wochen gehabt haben darf, da bei älteren Neugeborenen selbst in Fällen des gelungenen Bazillennachweises und tuberkulöser Veränderungen eine intravitale Kontagion nicht mehr mit Sicherheit auszuschließen ist. In der That berichtet Straus[59] über ein Kind von 3 Wochen, dessen Eltern nachgewiesenermaßen tuberkulosefrei waren, und das nach dieser kurzen Lebensdauer bereits ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen in den inneren Organen hatte, die also, angesichts der Gesundheit der Eltern, nur durch Kontagion entstanden sein konnten. Dass diejenigen Fälle, in denen der Nachweis der Tuberkelbazillen überhaupt nicht geführt wurde, sondern einfach nur makroskopisch das Vorhandensein von »Käse« oder »Knötchen« notiert wurde, nach keiner Richtung hin einen beweisenden Wert haben, versteht sich von selbst.

Legen wir diesen hier auseinandergesetzten kritischen Maßstab an die bisher in der Litteratur bekannt gegebenen Fälle von kongenitaler Tuberkulose an, so sind als sichere Fälle von kongenitaler Tuberkulose beim Menschen folgende zu verzeichnen, wobei ich der sehr sorgfältigen Zusammenstellung von Lebküchner[60] folge.

I. Fälle von sicherer, gleich bei der Geburt konstatierter Tuberkulose oder tuberkulöser Infektion.

a) Durch Nachweis der Tuberkelbazillen im Gewebe.

1. Fall. Schmorl & Birch-Hirschfeld[61].
2. » Lehmann[62].
3. » Schmorl & Kockel[63].
4. » Schmorl & Kockel[63].
5. » Aviraguet[68].
6. » Thiercelin & Londe[69].
7. » Bugge[70].

b) Durch Impfversuche Tuberkelbazillen nachgewiesen.

8. Fall. Landouzy[64].

II. Fälle von sicherer, aber erst in den ersten Lebenswochen konstatierter kongenitaler Tuberkulose mit mikroskopischem Tuberkelbazillennachweis.

9. Fall. Rindfleisch[65] (8täg. Kind).
10. » Sabouraud[66] (11täg. Kind).
11. Fall. Schmorl & Kockel[63] (12täg. Kind).
12. » Honl[67] (15täg. Kind).

Vorstehende zwölf Fälle sind die einzigen bisher in der Litteratur auffindbaren, bei welchen wir, vielleicht mit Ausnahme des Falles 8 (Landouzy), den intrauterinen Uebergang von Tuberkelbazillen als sicher beim Menschen bezeichnen dürfen.

Lebküchner (l. c.) welcher nicht so strenge Bedingungen, wie die oben erwähnten stellt, kommt unter 115 veröffentlichten Fällen zu 18 sicheren, ebenso Hauser (l. c.), Auché & Chambrelent (l. c.) ungefähr zu der gleichen Anzahl, zu 20. Jedenfalls ersehen wir aber aus diesen Zahlen, dass angesichts der ungeheueren Zahl mit Tuberkulose behafteter Frauen, welche gravide werden, die Fälle von sicherer kongenitaler Tuberkulose beim Menschen wohl eine hohe wissenschaftliche, aber keineswegs eine praktische Bedeutung für die Verbreitung der Tuberkulose beanspruchen können. Fälle von kongenitaler placentarer Tuberkulose kommen beim Menschen vor, sind aber äußerst selten.

Betrachten wir die obigen Fälle näher, so finden wir, soweit Untersuchungen darauf gerichtet wurden, dass die hauptsächlichsten tuberkulösen Veränderungen resp. die Fundstätte der Tuberkelbazillen die Leber und deren regionale Lymphdrüsen und Gefäße sind, also diejenige Körperregion des Fötus, zu welcher das placentare Blut zuerst gelangt. Das primäre Befallensein der Leber und Nachbarorgane ist demnach charakteristisch für die kongenitale Tuberkulose, ein Beweis, dass der Uebergang der Tuberkelbazillen in den fötalen Kreislauf ausschließlich auf dem placentaren Wege erfolgt.

Baumgarten (l. c.) nimmt dagegen an, dass die kongenital übertragenen Tuberkelbazillen von der Blutbahn aus durch hämatogene Infektion auch primär in die kindliche Lunge und Bronchialdrüsen kommen können, so dass also auch solche Fälle, in welchen wir eine primäre Lungen- oder Bronchialdrüsentuberkulose finden, nach Baumgarten kongenital entstanden sein können.

Fragen wir uns, wie in den obigen Fällen die Tuberkulose der Eltern beschaffen war, so ist in sämtlichen Fällen nur Tuberkulose der Mutter angegeben, und zwar handelte es sich, soweit Angaben vorliegen, ausschließlich um schwerste, fortgeschrittenste Fälle von Tuberkulose, an welcher die betreffenden Mütter fast ausnahmslos noch während der Schwangerschaft oder kurz nach dem Geburtsakt gestorben sind. Der Uebergang auf den Fötus scheint, soweit Untersuchungen in den betreffenden Fällen darauf gerichtet wurden, nur vorzukommen, wenn auch die Placenta Sitz von Tuberkulose ist. Es ist also beim Menschen bisher ausschließlich in wenigen Fällen vorgeschrittenster Tuberkulose der Mutter ein Uebergang von Tuberkelbazillen in den fötalen Kreislauf beobachtet worden.

Bei der Tuberkulose der Rinder scheint dieses Vorkommnis etwas häufiger zu sein.

Wir verweisen in dieser Hinsicht auf die sehr verdienstvollen Zusammenstellungen von Klepp[71]. Bis zum Jahre 1898 lagen nach Hauser (l. c.) ca. 60 Fälle vor, in denen bei Kälbern angeborene Tuberkulose konstatiert war. Nach Klepp sind indessen nur 2,63% der von tuberkulösen Kühen stammenden Kälber mit angeborener Tuberkulose behaftet. Auch hier ist das Charakteristikum der kongenitalen Tuberkulose die primäre Erkrankung der Leber und der portalen Lymphdrüsen.

Auch für die Lepra wurde früher der erblichen Uebertragung die größte Rolle bei der Verbreitung der Krankheit zugeschrieben (Danielssen, Bökh, Bälz, Zambaco Pascha[74]), ohne dass aber thatsächliche Untersuchungsbeweise dafür vorlagen. Besonders durch die eingehenden Studien v. Dürings[72] ist indessen auch für diese Krankheit gezeigt und durch die praktischen Erfolge der Isolierung in Leproserieen als richtig bewiesen, dass die in einzelnen Fällen vielleicht vorkommende hereditäre Uebertragung neben der intravitalen Kontagion praktisch nicht in das Gewicht fällt. (Vgl. Hellat[73]).

Im Gegensatze hierzu kommt dagegen der hereditären placentaren und, wie wir weiter unten sehen werden, auch der germinalen Uebertragung bei der **Syphilis** eine große praktische Bedeutung zu.

Diese Krankheit kann durch Heredität sich über weite Volksschichten verbreiten, wie die neuesten Untersuchungen v. Dürings[75] in der Bevölkerung der asiatischen Türkei ergeben haben. Ueber den näheren Mechanismus der erblichen Uebertragung des Syphiliscontagiums sind wir indessen bei der völligen Unkenntnis desselben gänzlich im unklaren, so dass Analogieschlüsse von dieser Krankheit auf andere hinsichtlich der kongenitalen Uebertragung nicht gerechtfertigt sind.

Wenden wir uns nunmehr zu der Besprechung der **germinalen Uebertragung** von Infektionserregern seitens der Aszendenten auf die Deszendenten, so dreht sich der Widerstreit der Meinungen über ihre Möglichkeit und praktische Wichtigkeit auch hier wiederum fast ausschließlich um die beim Menschen chronisch verlaufenden Infektionen und speziell wieder um die Tuberkulose. Denn es liegt in der Sache begründet, dass bei akuten allgemeinen Infektionen praktisch wohl kaum der Fall eintreten dürfte, dass eine Befruchtung gerade im Stadium der akuten Infektion sich vollzieht, also zu der Zeit, woselbst Ei oder Samen Träger des betreffenden Infektionserregers sein könnten.

In der That liegen für die akuten Infektionen in der Litteratur hiefür keine Angaben vor.

Eine um so größere praktische Wichtigkeit schreibt dagegen, wie schon gesagt, Baumgarten der germinalen Uebertragung für die Verbreitung der Tuberkulose zu. Die Anschauungen Baumgartens über die germinale Uebertragung des Tuberkelbacillus wurden besonders von Jousset (l. c.), Riffel (l. c.) und Haupt (l. c.) statistisch unterstützt, indessen auch in den weiteren ärztlichen Kreisen hat die Lehre von der erblichen Uebertragungsmöglichkeit der Tuberkulose seitens des Vaters, welche ja nur eine germinale mittels des Samens sein könnte, die größte Verbreitung.

Baumgarten stützt sich bei seiner Ansicht, abgesehen von statistischem Material, hauptsächlich auf folgende Punkte:

1. Die experimentellen Beobachtungen, dass Hühner, welche mit Tuberkelbazillen infizierten Eiern entstammen, nach kurzer Zeit Tuberkulose zeigen. Dass ferner bei Syphilis beim Menschen, sowie bei Insekten (Pébrine bei Seidenraupen, Pasteur, Texasfieber bei Zecken, Th. Smith) der Ansteckungsstoff germinal auf die Deszendenz sicher übertragen werden kann.

2. Auf den Nachweis von Tuberkelbazillen in den Geschlechtsdrüsen, hauptsächlich den männlichen, in Hoden und Samen bei tuberkulösen Menschen und Tieren.

3. Auf die häufige primäre Lokalisierung der Tuberkulose an Körperstellen, welche mit der Außenluft nicht kommunizieren, also vor einer

Kontagion von außen geschützt zu sein scheinen. Für solche Fälle, z. B. bei primärer Knochen- und Gelenktuberkulose, Solitärtuberkeln des Gehirns, primärer Nebennierentuberkulose u. s. w. glaubt Baumgarten zumeist an eine hämatogene Infektion mit germinativ übertragenen und eine Zeit lang latent gebliebenen Tuberkelbazillen. Was zunächst die Versuche über die germinative Vererbung bei Hühnern angeht, so zeigte Maffucci[76], dass die mit Hühnertuberkulose künstlich infizierten Hühnereiern entstammenden Hühner bald (20 Tage bis $4^1/_2$ Monate nach der Geburt) an Tuberkulose zu Grunde gehen. Baumgarten (l. c.) erreichte das gleiche Resultat nicht so regelmäßig. Bei seinen Experimenten wurden von 12 infizierten und bebrüteten Eiern nur zwei Hühner erhalten, welche später tuberkulös wurden. Verschieden von dieser Versuchsanordnung ist diejenige Gärtners (l. c.). Gärtner infizierte Kanarienvogelweibchen intraperitoneal mit einer reichlichen Menge menschlicher Tuberkelbazillen. Im ganzen wurden 12 Tiere infiziert, von diesen wurden neun Eier erhalten, deren Inhalt unter allen Kautelen Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert wurde. Von den Meerschweinchen wurden zwei tuberkulös. Diese Versuche zeigen also, dass bei Vögeln bei chronischer Bauchfelltuberkulose Tuberkelbazillen in das Ei gelangen können. Indessen sind alle diese Experimente mit Vogeleiern, wie Hauser (l. c.) bereits hervorhob, für die Verhältnisse beim Menschen ebensowenig heranzuziehen wie die oben erwähnte germinale Uebertragung durch Insekteneier, da sich beide nach Bau und Entwicklung biologisch zu sehr von dem menschlichen Ei unterscheiden. Letzteres ist ein holoblastisches, ersteres meroblastisch. Abgesehen davon beweisen sie indessen für die Praxis auch deshalb nicht das Vorkommen einer gleichen germinativen Infektion durch das Ei des Menschen, da ja bei spontaner Tuberkulose des Menschen und ausgetragenem, lebensfähigem Kinde eine gleich reichliche Infektion des Eies wie in den obigen Versuchen überhaupt nicht vorkommen kann.

In der That haben Untersuchungen über den Tuberkelbazillengehalt der weiblichen Keimdrüsen bei Lungentuberkulose des Menschen ergeben, dass die Ovarien keine Tuberkelbazillen enthielten (Westermayer[79] A. Jäckh l. c.). Nur Jäckh erhielt einmal positiven Befund bei einer Frau mit tuberkulöser Peritonitis, indessen ist dieser Befund natürlich für die Annahme des Ueberganges von Tuberkelbazillen in das Ei nicht zu gebrauchen. Ja, Acconci[80], welcher bei Kaninchen experimentell eine Ovarialtuberkulose durch Injektion von Tuberkelbazillen in die Ovarien erzeugte, konnte bei mikroskopischer Untersuchung Follikel und Ovula stets frei von Bazillen konstatieren.

Während also, wie wir sahen, für die placentare Uebertragung seitens der Mutter auf die Frucht experimentelle und praktische Erfahrungen vorliegen, ist für das Vorkommen einer germinalen Uebertragung uns bekannter Infektionserreger seitens der Mutter bisher kein thatsächlicher Beweis vorhanden.

Sehr eingehend wurde gleichfalls die Frage, ob **seitens des Vaters** durch das Sperma Tuberkelbazillen germinal auf das Ei und damit auf die Frucht übertragen werden können, studiert.

In dieser Hinsicht sind besonders die Arbeiten zu nennen, welche sich mit dem Vorkommen von Tuberkelbazillen im gesunden Hoden und Samen von tuberkulösen Menschen und Tieren beschäftigen.

JANI[81] will unter 8 Fällen von Phthisikern fünfmal Tuberkelbazillen im Hoden auf Schnitten gefunden haben. Dieser Befund ist um so auffallender, als seitdem fast niemals mehr von einem Untersucher in der gesunden, von Genitaltuberkulose freien Hodensubstanz, bei Phthisikern Tuberkelbazillen gefunden wurden, selbst nicht in solchen Fällen, in welchen sich das Sperma tuberkelbazillenhaltig erwies.

So konnten ROHLFF[82], E. WESTERMAYER (l. c.), SPANO[83], WALTHER[84] DOBROKLONSKLI[85], A. JÄCKH (l. c.) in der Hodensubstanz von Tuberkulösen, sofern der Hoden nicht selbst Sitz der tuberkulösen Erkrankung war, mit Ausnahme eines Falles von JÄCKH und eines Falles von WESTERMAYER, in dem es sich um akute Miliartuberkulose handelte, weder mikroskopisch noch bei Verimpfung auf Tiere Tuberkelbazillen nachweisen. Dagegen ist das Vorkommen von Tuberkelbazillen im Samen Tuberkulöser zwar in seltenen Fällen aber doch mit Sicherheit erwiesen. (3 Fälle von JÄCKH (l. c.) 5 Fälle von SPANO (l. c.). Letztere Befunde scheinen mir nicht ganz sicher, da SPANO angiebt, aus dem Samenblaseninhalt von Leichen sogar Reinkulturen von Tuberkelbazillen erhalten zu haben). In allen 8 Fällen handelte es sich um schwerste tödlich verlaufene Tuberkulose der Lungen mit Komplikationen in anderen Organen.

Bei der experimentellen Prüfung dieser Frage durch LANDOUZY & MARTIN[86], CAVAGNIS (l. c.), MAFFUCCI[87], GÄRTNER (l. c.), JÄCKH (l. c.) ergab sich das gleiche Resultat, dass das Vorkommen von spärlichen Tuberkelbazillen im Samen tuberkulöser Tiere (mit Ausschluss von Genitaltuberkulose) möglich ist. Auch hier handelte es sich dann stets um schwerst tuberkulös infizierte Tiere, die kurz darauf der Infektion erlagen.

Wie minimal indessen selbst in den Fällen, in welchen der Samen spärliche Tuberkelbazillen enthält, die Gefahr ist, dass eine Infektion des Eies stattfindet, zeigen die betreffenden Tierversuche GÄRTNERS. Unter 43 Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen, in welchen experimentell sogar eine Hodentuberkulose des Vaters erzeugt worden war, und der Samen sich in jedem zweiten Falle tuberkelbazillenhaltig erwies, konnte nicht ein einziges Mal bei der vom tuberkulösen Vater stammenden Frucht Tuberkelbazillen nachgewiesen werden, dagegen kam es öfters infolge Kontagion zu einer Genitaltuberkulose beim Weibchen. GÄRTNER weist rechnerisch nach, dass selbst angenommen in jedem Samenerguss eines tuberkulösen Mannes seien 10 Tuberkelbazillen — eine viel zu hoch gegriffene Zahl — trotzdem bei den durchschnittlich 227 Millionen Spermatozoën im Erguss, auf 22,7 Millionen Spermatozoën erst ein Tuberkelbacillus kommen würde. Die Wahrscheinlichkeit von Befruchtung und gleichzeitiger Infektion wäre selbst unter diesen Umständen 1:22,7 Millionen. Gegenüber diesen Thatsachen fällt die experimentelle Arbeit von FRIEDMANN[88] nicht in das Gewicht. FRIEDMANN injizierte Kaninchen sofort nach der Begattung eine Tuberkelbazillenaufschwemmung in die Vagina, tötete die Tiere nach 8 Tagen, und wies nun in Schnittreihen der Embryonen Tuberkelbazillen nach. Abgesehen davon, dass ein solches Experiment prinzipiellen beweisenden Wert nur hätte, wenn in den lebenden Jungen Tuberkelbazillen gefunden würden, so sind nach dem soeben Auseinandergesetzten die Verhältnisse in diesem Experimente, in welchem eine Bazillenaufschwemmung mit zahllosen Tuberkelbazillen injiziert wurde, so grundverschieden von

den unter natürlichen Umständen vorkommenden, dass irgend ein Rückschluss davon wohl nicht angängig ist.

Wir ersehen somit, dass wir bisher keinen thatsächlichen Anhaltspunkt für die hereditäre Uebertragung des Tuberkelbacillus auf die Frucht mittelst Spermas des Vaters besitzen.

Auch für Lepra liegen keinerlei Beweise einer germinalen Uebertragung vor, obzwar bei dieser Krankheit die spezifischen Infektionserreger häufig in den Keimdrüsen, besonders den Hoden gefunden werden. Indessen ist bei der bisherigen Nichtübertragbarkeit des Leprabacillus auf künstliche Nährböden und Tiere (s. Kap. Leprabacillus Bd. II) ein experimentelles Studium dieser Frage unmöglich gewesen.

Dagegen liegen für die Möglichkeit der germinalen Uebertragung der Syphilis sowohl seitens des Vaters wie der Mutter sehr zahlreiche Beobachtungen und Beweise aus der täglichen Praxis vor.

Viele Autoren, welche auf Grund der in diesem Kapitel auseinandergesetzten Beobachtungen und Experimente das häufige Vorkommen einer erblichen Uebertragung des Infektionserregers selbst ablehnen, nehmen dagegen an, dass eine spezifische größere Empfindlichkeit gegen den Infektionsstoff, also eine besondere **Disposition**, von den Aszendenten übertragen wird. Hierdurch sollen derartige Deszendenten mehr zu der betreffenden Infektion neigen als andere (Hauser l. c. Martius[91]). Experimentell (Gärtner, Hauser l. c.) ließ sich dafür bei Tuberkulose bisher kein Beweis beibringen, indem die von tuberkulösen Tieren abstammenden Jungen, sofern sie von den tuberkulösen Eltern getrennt wurden, nicht häufiger an Tuberkulose erkrankten als andere Tiere. Turban[89] nimmt auf Grund statistischer Beobachtungen sogar an, dass sich ein bestimmter »Locus minoris resistentiae« für eine spätere tuberkulöse Infektion vererbe, indem er sehr häufig eine volle Uebereinstimmung der Lokalisation der Tuberkulose zwischen Eltern, Kindern und Geschwistern fand.

Carrière[90] glaubt auf Grund von Experimenten, dass die »Gifte« der Tuberkelbazillen, welche auf den elterlichen Organismus einwirkten, die Nachkommenschaft für Tuberkelbazilleninfektion empfänglicher machen.

Charrin & Riche[92] kommen auf Grund der Untersuchung der Toxizität des Urins (s. Kapitel »Wesen der Infektion«) von tuberkulös belasteten Neugeborenen zu dem Resultate, dass zuweilen bei Neugeborenen, die von tuberkulösen Müttern stammen, der Organismus Anomalieen bezüglich des Gewichtes, und der Urinbeschaffenheit zeigt. Sie sehen darin Umstände, welche die Infektion begünstigen. Mit Recht weist Baumgarten (Bemerkung zum Referate in Jahresbericht 1897 S. 600) demgegenüber daraufhin, dass zwischen den angegebenen Anomalieen und einer »Disposition« zur Tuberkulose keinerlei Zusammenhang festgestellt ist.

Robin & Binet[93] sehen in vermehrter Salzausscheidung und in vermehrtem respiratorischem Gaswechsel die Zeichen einer derartigen ererbten Prädisposition zu Tuberkulose. Auch für den Zusammenhang dieser Symptome mit einer Disposition zu tuberkulöser Erkrankung liegen bisher keine sicheren Anhaltspunkte vor.

Vielmehr finden die Thatsachen, welche für eine verschiedene individuelle Empfänglichkeit gegenüber einer Infektion sprechen, soweit wir sie bisher experimentell ergründen konnten, ihre Begründung in

ganz bestimmten biologischen Stoffen und Funktionen von Körperzellen und Säften. Diese Punkte werden in Band III ausführlich auseinandergesetzt werden (cf. Kapitel »Vererbung der Immunität«, »Natürliche Immunität« und »Disposition« in Bd. III).

Diese angeborenen Waffen des Organismus können individuell schwanken, und es ist denkbar, dass, wie der Organismus andere biologische und physiologische Individualitäten auf die Deszendenz vererbt, so auch diese Stoffe in ihrer Menge und Funktionsintensität von dem Faktor der Vererbung beeinflusst werden können. Indessen experimentelle thatsächliche Beweise liegen bisher nicht dafür vor.

Unter allen Umständen indessen tritt der erbliche Einfluss bei allen uns bekannten Infektionen gegenüber der Kontagion während des Lebens in praktischer Beziehung vollständig zurück. Die Bekämpfung jeder Infektionskrankheit muss bei der Verhütung der intravitalen Kontagion einsetzen.

Was Hauser (l. c.) für Syphilis und Tuberkulose mit Recht sagt, gilt für alle uns bekannten Infektionen: »nicht durch Vererbung, sondern durch stets erneute Ansteckung erhält sich jede Infektion im Menschengeschlecht.«

Litteratur.

[1] Hansen, Virch. Arch., Bd. 120. — [2] Lubarsch, ebd., Bd. 124. — [3] Straus & Chamberland, Arch. de physiol., 1883. — [4] Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykol., Bd. 2. — [5] M. Wolff, Virch. Arch., Bd. 105. — [6] Ders., Festschrift f. R. Virchow, Berlin 1891. — [7] Ders., Virch. Arch., Bd. 112. — [8] Malvoz, Ann. Instit. Past., 1888. — [9] Rosenblatt, Virch. Arch., 115. — [10] Eberth, Fortschr. d. Med., Bd. 7. — [11] Ernst, Ziegl. Beitr. z. path. Anat., Bd. 8. — [12] Hildebrandt, Fortschr. d. Med., Bd. 7. — [13] Birch-Hirschfeld, Tagbl. 61. Vers. deutsch. Naturf. u. Aerzte, 1888. — [14] Ders., Ziegl. Beitr. z. path. Anat., Bd. 9. — [15] Latis, ebd., Bd. 10. — [16] Lubarsch, Virch. Arch., Bd. 124. — [17] Paltauf, Wiener klin. Woch., 1888. — [18] Levy, Arch. f. exper. Path., Bd. 26. — [19] Netter, Compt. rend. Soc. Biol., 1889. — [20] Viti, Rif. med., 1890. — [21] Freund & Levy, Berl. klin. Woch., 1895. — [22] Auché, Sem. méd., 1892. — [22a] Lebedeff, Ztschr. f. Gynäkol., Bd. 12. [23] Fränkel & Kiderlen, Fortschr. d. Med., Bd. 7. — [24] Champ, De la variole congénitale, Thèse, Paris 1901 (s. auch Litter.). — [25] Tizzoni & Cattani, Centr. f. med. Wiss., Bd. 8. — [26] Löffler, Arb. Kais. Ges. A., Bd. 1. — [27] Perroncito & Carita, Ann. Past., 1887. — [28] Zagari, Giorn. intern. scienz. med., 10. — [29] Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykol., Bd. 2. — [30] Ders., Arbeiten aus dem pathol. Instit. zu Tübingen, Bd. 1. — [31] Ders., Volkmanns Samml. klin. Vortr., Nr. 218. — [32] Jousset, La Tuberculose, Contagion, Hérédité, Traitement, Paris 1899. — [33] Haupt, Die Bedeutung der Erblichkeit der Tuberkulose u. s. w., Berlin 1890. — [34] Riffel, Mitt. über die Erblichkeit und Infektiosität der Schwindsucht, Braunschweig 1892. — [35] Haupt, Deutsche Medizinal-Ztg., 1894. — [36] Baumgarten, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 6. — [37] Einstein, Arbeiten aus dem pathol. Instit., Tübingen 1902, Bd. 3. — [38] Hauser, Arch. f. klin. Med., 1898. — [39] Cornet, Tuberkulose, Nothnagels spec. Path. u. Ther., Bd. 14, 1900. — [40] Auché & Chambrelent, Arch. de méd. expér., 1899. — [41] Mosny, Rev. de la Tubercul., 1899 (s. dortselbst auch Litteratur). — [42] Leudet, Bull. de l'Acad. de méd., 1885. — [43] Schmidt, Inaug.-Diss., Erlangen 1896. — [44] A. Wassermann, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17. — [45] H. Kossel, ebd., Bd. 25. — [46] Landouzy & Martin, Rév. de méd., 1883. — [47] Koubassoff, Compt. rend. Acad. sc., 1885, I, 101. — [48] De Renzi, La tisichezza polmonare, 1883. — [49] Cavagnis, Atti del Instituto Veneto, 1885/86. — [50] Grancher & Strauss, cit. nach Gärtner, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13. — [51] Leyden, Ztschr. f. klin. Med., 1884. — [52] Vignal, Sem. méd., 1891. — [53] M. Wolff, Virch. Arch., Bd. 105. — [54] Grancher, Sem. méd., 1888. — [55] Galtier, Ann. de l'Inst. Past., Bd. 2. — [56] Sanchez-Toledo, Arch. de méd. expér., 1889. — [57] d'Arrigo, Centr. f. Bakt., 1900. — [58] Gärtner, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13. — [59] Straus, La tuberculose et son bacille, 1895. — [60] Lebküchner, Arb. aus dem pathol. Instit. zu Tübingen, Bd. 3, 1899. — [61] Schmorl & Birch-Hirschfeld, Ziegl. Beitr. zur

allgem. Path., Bd. 9. — [62] Lehmann, Berl. klin. Woch., 1894. — [63] Schmorl & Kockel, Ziegl. Beitr. zur allgem. Path., Bd. 16. — [64] Landouzy, Rev. de méd., 1891. — [65] Rindfleisch, Verh. deutsch. Naturf. u. Aerzte, Bremen 1890. — [66] Sabouraud, C. r. soc. biol., Paris 1891. — [67] Honl, Bullet. internat. Acad. des sc. de l'Empereur François Joseph I., Prague 1894. — [68] Aviraguet, Union méd., 1892. — [69] Thiercelin & Londe, Méd. moderne, 1893. — [70] Bugge, ref. Centr. f. Bakt., Bd. 18. — [71] Klepp, Ztschr. f. Fleisch- u. Milch-Hyg., 1896 u. 1897. — [72] v. Düring, Deutsche med. Woch., 1898. — [73] Hellat, Inaug.-Diss., Dorpat 1887. — [74] Zambaco Pascha, Intern. Lepr.-Konf., Berlin 1897, Bd. 3. — [75] v. Düring, Deutsche med. Woch., 1902. — [76] Maffucci, Centr. f. Bakt., Bd. 5. — [77] Jäckh, Virch. Arch., Bd. 142. — [78] Bernheim, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15. — [79] Westermayer, Inaug.-Diss., Erlangen 1893. — [80] Acconci, Centr. f. allgem. Path., Bd. 5. — [81] Jani, Virch. Arch., Bd. 103. — [82] Rohlff, Inaug.-Diss., Kiel 1885. — [83] Spano, Rev. de la Tubercul., 1893. — [84] Walther, Ziegl. Beitr. z. pathol. Anat., Bd. 16. — [85] Dobroklonskli, Centr. f. Bakt., Bd. 19. — [86] Landouzy & Martin, Rev. de méd., 1883. — [87] Maffucci, Riform. med., 1889. — [88] Friedmann, Deutsche med. Woch., 1901. — [89] Turban, Ztschr. f. Tub. u. Heilstätt., 1900. — [90] Carrière, Arch. de méd. expér., 1900. — [91] Martius, 73 Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte, Hamburg 1901. — [92] Charrin & Riche, Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1897. — [93] Robin & Binet, C. R. Acad. de méd., 1901.

IX.

Die allgemeinen Methoden der Bakteriologie.

Von

Dr. E. Friedberger

in Königsberg i. Pr.

I. Kapitel.

Methoden der Bakterienbetrachtung.

A. Die optischen Apparate zur bakteriologischen Untersuchung.

1. Das Mikroskop. Der optische Apparat des Mikroskops.

Das für die Zwecke der bakteriologischen Untersuchung zur Verwendung kommende Mikroskop erfordert sowohl, was das Stativ, wie vor allem den optischen Apparat anlangt, eine Reihe von besonderen Einrichtungen, deren das zu anatomischen Untersuchungen gebräuchliche, wenigstens für die gewöhnlichen Zwecke, nicht bedarf.

a) Das Objektiv im allgemeinen.

Die Linsen des optischen Systems sollen aplanatisch sein, d. h. sowohl in Bezug auf die sphärische wie chromatische Aberration korrigiert sein. Die sphärische Aberration kommt dadurch zustande, dass besonders bei den Linsen mit kleinem Krümmungsradius die Brennweite der Randstrahlen kleiner ist als die der Strahlen in der Nähe der optischen Axe. Auf diese Weise entstehen verschwommene Bilder.

Die chromatische Aberration ist Folge der verschiedenen Brennweite der beim Durchgang durch die Linse in die einzelnen Spektralfarben zerlegten Strahlen des homogenen Lichtes.

Durch geeignete Krümmung der Linsenoberfläche resp. durch Kombination verschiedener Glassorten und Zusammensetzung verschiedener Linsen, lassen sich diese Fehler bedeutend verbessern.

Die bei der Verwendung derartiger aplanatischer Linsen noch bleibenden geringen Farbenreste »sekundäres Spectrum« und die Reste der sphärischen Aberration werden durch die Zeissschen Aprochromatobjektive in Verbindung mit den Kompensationsokularen beseitigt.

Da für die Betrachtung bakteriologischer Präparate mittlere Vergrößerungen in der Regel nicht zur Anwendung kommen, genügt in der Mehrzahl der Fälle ein schwaches Objektiv (Leitz 3. Zeiss AA) neben dem wichtigen Immersionsobjektiv.

b) Die Immersionslinse.

Das Prinzip der Immersion wurde zuerst von Amici angewandt; die »homogene Immersion« rührt von Stephenson[1] her. Vor allem aber hat sich Abbé[2] hohe Verdienste um die Berechnung und Konstruktion der Immersionslinsen erworben.

Bei der Immersionslinse wird zwischen Deckglas und Frontlinse eine Flüssigkeit gebracht, die den gleichen Brechungsexponenten wie Glas besitzt, nämlich Cedernöl (»homogene Immersion«). Dadurch wird die Brechung an der unteren Linsenfläche gänzlich aufgehoben und es gelangen Strahlen in das Objektiv, die beim Uebertritt aus dem Deckglas in Luft statt in Cedernöl vom Einfallslot abgelenkt und nicht in das Objektiv dringen würden.

Auf diese Weise ist es möglich, Strahlenkegel von größerem Oeffnungswinkel (der Winkel, den die Randstrahlen mit dem Brennpunkt der Linse als Scheitel bilden) als bei den gewöhnlichen Systemen (Trockensystem) zu benutzen. Eine Linse mit an und für sich geringerem Oeffnungswinkel kann umgekehrt mehr Strahlen aufnehmen, falls sie mit dem Objekt durch eine homogene Flüssigkeit verbunden ist, als eine Trockenlinse von größerem Oeffnungswinkel, weil bei dieser ein Teil der Strahlen durch Ablenkung verloren geht. Es kommt also für das »Auflösungsvermögen« eines Linsensystems neben dem Oeffnungswinkel noch vor allem der Brechungsexponent des zwischen Deckglas und Frontlinse befindlichen Mediums in Betracht. Der Oeffnungswinkel ist bei einem Trockensystem stets kleiner als 180°. 180° könnte er theoretisch betragen, wenn das Objekt in der unteren Linsenfläche läge. In diesem Falle wäre der Sinus des halben Oeffnungswinkels (gebildet von einem Randstrahl und der optischen Axe der Linse) = 1.

Bei der Verwendung der Immersion wird der Sinus entsprechend dem Brechungsexponenten des Immersionsmediums kleiner. Es können theoretisch um so viel größere Strahlenkegel benutzt werden, bis der Sinus des halben Oeffnungswinkels wieder = 1 ist. (Auf Luft reduziert Strahlenkegel von einem Oeffnungswinkel über 180°.)

Das Produkt aus dem Sinus des halben Oeffnungswinkels mit dem Brechungsexponenten der Immersionsflüssigkeit bezeichnet Abbé als die numerische Apertur.

c) Der Abbésche Beleuchtungsapparat.

Neben der Immersionslinse bildet der Beleuchtungsapparat nach Abbé (Fig. 1) einen wesentlichen Bestandteil des Bakterienmikroskops. Er setzt sich aus Spiegel, Irisblende und Kondensorsystem zusammen.

1. Kondensor. Der Kondensor besteht aus einem Linsensystem. Der Brennpunkt der Kondensorlinsen liegt für parallele Strahlen sehr nahe der Objektebene, wodurch ein Strahlenkegel von sehr großem Oeffnungswinkel zu dem Objektiv gelangt.

Der ganze Beleuchtungsapparat muss in der Richtung der optischen Axe (d. h. nach oben und unten) verschiebbar sein, da der Vereinigungspunkt der von der Lichtquelle ausgehenden Strahlen, der sich möglichst nahe an der Objektebene befinden soll, je nach der Entfernung der Lichtquelle verschieden hoch liegt.

2. Spiegel. Die meisten Strahlen werden dann in dem Objekt vereinigt, wenn sie parallel die Kondensorlinse treffen. Dies ist aber bei Verwendung des Hohlspiegels nicht der Fall, er liefert konvergente Strahlen. Daher ist bei dem Gebrauch des Abbéschen Beleuchtungs-

apparates in der Regel der Planspiegel zu benutzen, der Hohlspiegel nur bei naher Lichtquelle und Anwendung schwacher Vergrößerung.

3. Blende. Nicht für alle Zwecke ist die bei Verwendung des Beleuchtungsapparates erzielte maximale Beleuchtung des Objekts angezeigt. Man unterscheidet nach R. Koch[3] zwei Arten mikroskopischer Bilder, das Strukturbild und das Farbenbild. Das Strukturbild kommt durch Differenzen im Lichtbrechungsvermögen der einzelnen Teile des Präparates mit der Einschlussmasse zustande. Anders entsteht das Farbenbild, bei dem das Bild nicht durch Diffraktion der durchgehenden Strahlen, sondern durch Absorption der Strahlen an den gefärbten Elementen erzielt wird.

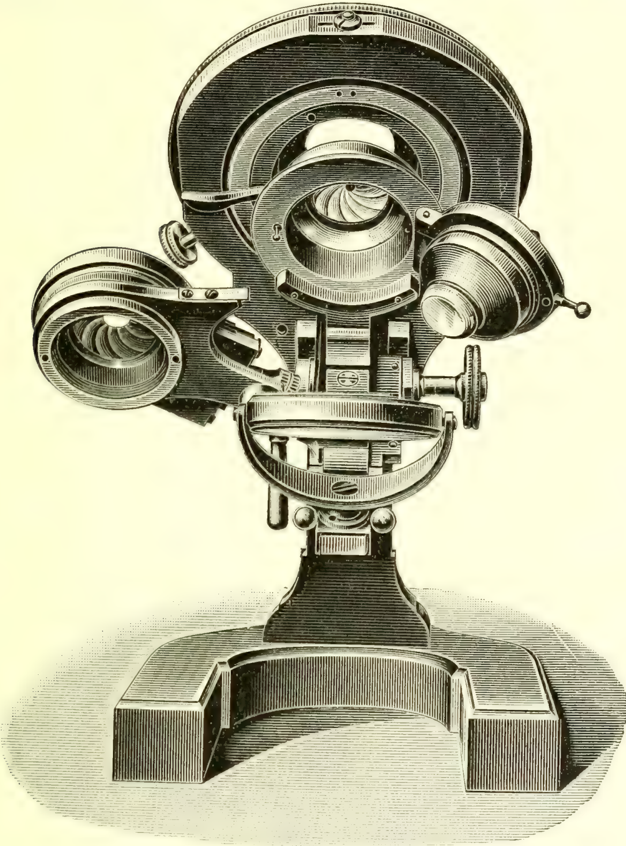


Fig. 1.

Es leuchtet ohne weiteres ein, dass für die Erzeugung des aus Linien und Schatten bestehenden Strukturbildes die maximale Beleuchtung ungeeignet ist. Hier ist der Kondensor ganz auszuschalten, was bei den neueren Mikroskopmodellen sehr bequem durch seitliches Herausklappen mittels eines Scharniergelenkes zu bewerkstelligen ist (s. Fig. 1), oder in seiner Wirkung durch die Einschaltung der enggestellten Irisblende aufzuheben. Bei der Betrachtung gefärbter Präparate ist die Blende ganz zu öffnen, damit ein Beleuchtungskegel von möglichst großer Oeffnung erzielt wird, der das Strukturbild auslöscht.

Die Blenden befinden sich an einem Träger zwischen Spiegel und Kondensorlinse nahe dem Brennpunkt der letzteren.

Am Blendungsträger ist ein Zahn- und Triebwerk angebracht, vermittels dessen die Irisblende zur Erzielung einer schiefen Beleuchtung nach der Seite verschoben werden kann.

d) Die Leistungsfähigkeit des optischen Apparates.

Der wesentliche Bestandteil des Mikroskops ist das Objektiv und die Vergrößerung in erster Linie von diesem abhängig. Zu starke Okulare sind in der Regel zu vermeiden, da sie nur die Fehler des Objektivs vergrößern.

Für die Leistungsfähigkeit des Objektivs und damit die Leistungsfähigkeit des Mikroskops sind die folgenden 3 Momente zu berücksichtigen.

1. Das Vergrößerungsvermögen; es ist umgekehrt proportional der Brennweite des Objektivs.

2. Das Begrenzungsvermögen, d. h. das Vermögen, ein scharfes Bild ohne Farbenringe zu geben; es ist von der genauen Zentrierung der Linsen und Aufhebung der sphärischen und chromatischen Aberration abhängig.

3. Das Auflösungsvermögen, d. h. die Fähigkeit des Objektivs, die feineren Strukturen des Objekts zur Darstellung zu bringen. Das Auflösungsvermögen ist abhängig von der Größe der numerischen Apertur.

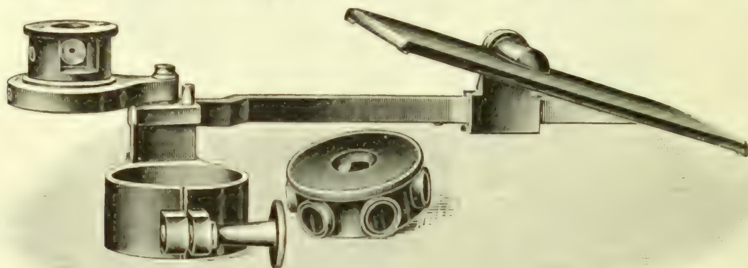


Fig. 2.

Durch eine zu starke numerische Apertur wird jedoch andererseits wieder das Begrenzungsvermögen herabgesetzt.

Zur Prüfung des Begrenzungsvermögens lassen sich mikroskopische Schnitte verwenden, die aus scharf umgrenzten Elementen bestehen. Sehr gut kann man das Begrenzungsvermögen an den Rändern gebrochener Exemplare von pleurosigma angulatum studieren. Die Ränder müssen scharf sein und dürfen nur schmale Farbensäume haben.

Zur Prüfung des Auflösungsvermögens eignet sich gleichfalls diese Diatomee. Mit schwachen Vergrößerungen erscheint sie gestreift, bei stärkerer tritt Felderzeichnung auf, bei Wasserimmersion erscheinen regelmäßige Sechsecke und bei noch stärkerer Vergrößerung lösen sich die Sechsecke in Kreise auf, zwischen denen dunkele Punkte liegen.

2. Nebenapparate des Mikroskops.

a) Zeichenapparate:

Bei allen Zeichenapparaten wird im Prinzip durch Brechung oder Reflexion an Prismen und Spiegeln das Bild auf die Zeichenfläche projiziert und gleichzeitig diese und das Objekt sichtbar gemacht.

Beim Abbéschen[1] Zeichenapparat (Fig. 2) wird nach Anbringen desselben auf dem Okular die Zeichenfläche durch zweimalige Reflexion an

einem seitlichen Planspiegel und der versilberten Hypothenusenfläche eines dem Okular aufsitzenden Prismas sichtbar gemacht. Das Objekt wird durch eine runde Oeffnung im Silberbelag des Prismas mittels eines zweiten mit der Hypothenusenfläche an das erste angekitteten, durchsichtigen Prismas direkt beobachtet. Das Doppelprisma kann zur Seite geklappt werden, wodurch das Okular der direkten Beobachtung zugänglich wird. Das Licht der Zeichenfläche lässt sich durch Rauchgläser abdämpfen, die an der Mantelfläche einer über das Prisma gestülpten Kappe angebracht sind.

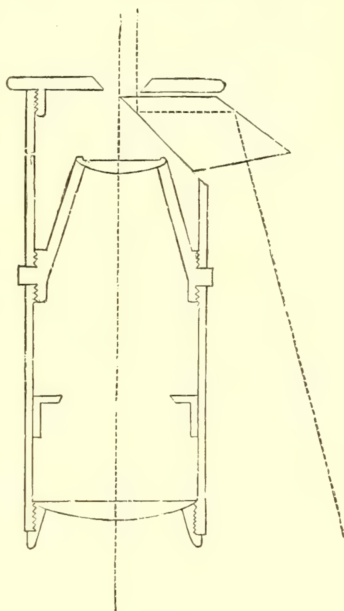


Fig. 3.

Bei einem von SCHIEMENZ[5] eingeführten Zeichenokular (Fig. 3) ist ein Prisma in das Okular seitlich eingesetzt. Durch eine zweimalige totale Reflexion an den Seitenflächen des Prismas wird die Zeichenfläche sichtbar gemacht. Dämpfung der Zeichenfläche geschieht durch Einschalten grauer Glasplättchen vor die Prismafläche.

Bei dem Zeichenokular von OBERHÄUSER befindet sich ein Prisma im Innern des (rechtwinklig abgebogenen) Okulars, ferner ein kleineres außerhalb. Die beiden Prismen reflektieren das Bild des Objektes so, dass es auf dem Papier gesehen wird. An dem kleineren Prisma, das schmäler ist als die Pupille des Auges, kann man vorbeisehen und so gleichzeitig den zeichnenden Bleistift beobachten.

b) Mikrometer.

Die Skala des Mikrometers ist entweder in Glas geritzt oder auf Glas photographiert und in diesem Falle noch mit einem Schutzplättchen aus Glas bedeckt. Man unterscheidet Okular- und Objektivmikrometer. Das Objektivmikrometer dient nur zur Bestimmung des Mikrometerwertes des Objektivs. Die Größe der Objekte wird mit Hilfe des Okularmikrometers gemessen; dasselbe ist zwischen Augen und Kollektivlinse des Okulars eingefügt. Die Augenlinse ist zur scharfen Einstellung des Mikrometers verschiebbar.

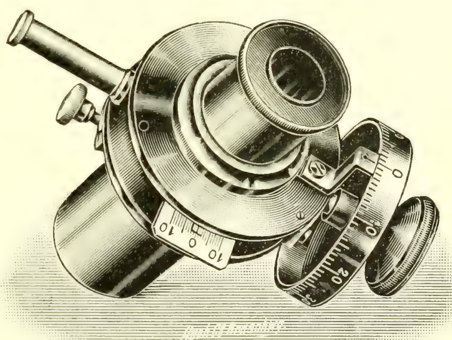


Fig. 4.

Das Okularmikrometer misst nur die Größe des virtuellen Bildes. Die wahre Größe des Objekts erhält man durch Multiplikation der Zahl der von ihm ausgefüllten Teilstriche des Okularmikrometers mit dem vorherbestimmten Mikrometerwert des Objektivs.

Für genauere Messungen dient das Okularschraubenmikrometer (Fig. 4), bei dem über den im Okular angebrachten Maßstab mittels Drehung einer außen befindlichen Trommel eine Strichmarke hingeführt wird. Auf der Trommel ist eine Teilung angebracht, die mit Hilfe eines Objektmikrometers für jede Linsenkombination besonders geaicht werden muss.

c) Okularzählnetz.

Okularzählnetze (nach Heim) dienen zur Keimzählung auf dichtbewachsenen Platten. Dieselben sind auf der Oberfläche mit einem quadratischen Liniennetz durchzogen.

d) Zeigerokular.

In diesen Okularen ist zwischen beide Okularlinsen ein Zeiger eingefügt, der verschiebbar ist und so mit seiner Spitze bestimmte Präparatstellen für die Demonstration markieren kann.

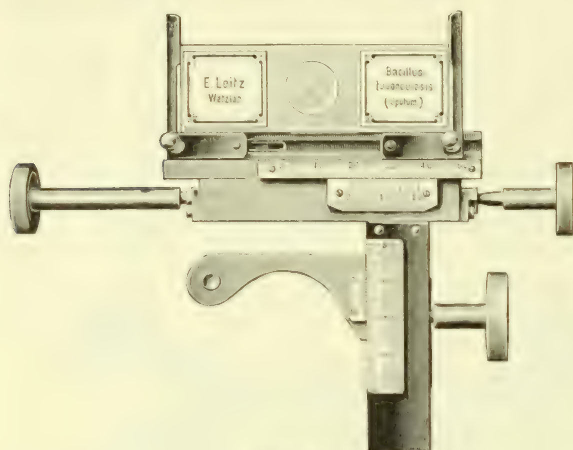
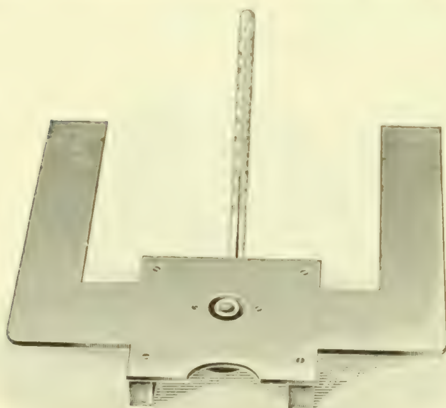


Fig. 5.

e) Beweglicher Objekttisch (Fig. 5).

Derselbe dient zur genauen Durchmusterung der Präparate und zur jederzeitigen genauen Einstellung bestimmter Stellen des Präparats. Die Verschiebung des auf den Objekttisch eingeklemmten Präparates erfolgt vermittels zweier durch seitliche Triebköpfe beweglicher, zu einander senkrecht stehender Schlitten. Diese laufen jeder längs einer Skala, an der die jeweilige Stelle des Präparats mittels Nonius abgelesen und stets wieder eingestellt werden kann.


Fig. 6.

f) Heizbare Objekttische und Mikroskopbrutschränke.

Dieselben gestatten die Beobachtung lebender Bakterien unter bestimmten von der Außentemperatur unabhängigen konstanten Wärmegraden.

Der heizbare Objekttisch nach M. Schultze[6] (Fig. 6) besteht aus einem Metalltisch mit Kondensor und Thermometer zur Ablesung der Temperatur. Die Erwärmung erfolgt durch Flammen, die sich unter zwei seitlich am Tisch angebrachten flügelartigen Ansätzen befinden.

Der heizbare Objekttisch nach L. Pfeiffer[7] (Fig. 7) besteht aus einem Glaskasten, durch den entsprechend erwärmtes Wasser durchgeleitet wird. Der Tisch kann direkt als Objektträger — wenn er einen Einschliff besitzt, auch als hohlgeschliffener Objektträger — benutzt werden.

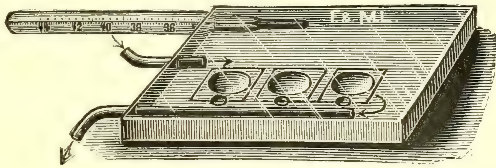


Fig. 7.

Auf dem gleichen Prinzip beruht der Strickersche heizbare Objekttisch, bei dem warmes Wasser durch eine Metallkammer mit eingefügtem Thermometer durchgeführt wird.

Fig. 8.

Ein durch elektrischen Strom heizbarer Objekttisch wurde von Stein[8] und neuerdings von Kraus[9] angegeben. In dem hohlen Objekttisch liegt

eine Silberspirale, die durch einen Batteriestrom erwärmt wird, und ihrerseits das den Objekttisch erfüllende Paraffinöl wärmt. Die Regulierung erfolgt durch ein elektrisch einstellbares Kontaktthermometer.

Die Schwankungen, denen die Temperatur in den gewöhnlichen heizbaren Objekttischen unter dem Einfluss der Außentemperatur ausgesetzt ist, werden am besten vermieden, wenn man das ganze Mikroskop, wie es SACHS (»Lehrbuch der Botanik«) zuerst gethan hat, in einen nach Art eines Brutschrankes (s. S. 468) eingerichteten, doppelwandigen, heizbaren Kasten einsetzt, aus dem nur der Tubus herausragt. Der Lichteinfall findet durch die aus Glas bestehende Vorderwand des Schrankes statt. Die Verschiebung der Objekte erfolgt von außen durch besondere Vorrichtungen. Die Regulierung und Heizung findet nach demselben Prinzip statt, wie es weiter unten für die gewöhnlichen Brutschränke geschildert wird. Derartige Mikroskopbrutschränke sind unter anderem von L. PFEIFFER[10], FRIEDRICH[11], NUTTAL[12] (Fig. 8) und von PLEHN[13] (Fig. 9) angegeben. Der PLEHNsche Schrank besitzt zur Temperaturregulierung das S. 469 beschriebene Kontaktthermometer.

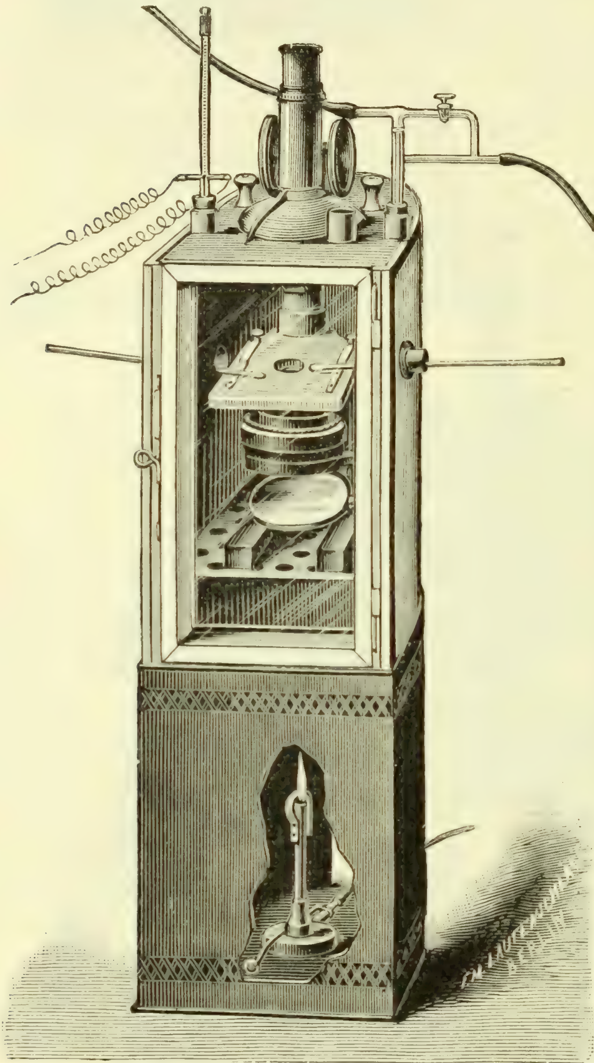


Fig. 9.

g) Mikroskopierlampe.

Um bei künstlicher Beleuchtung ein möglichst großes Bild der Lichtquelle auf den Spiegel zu werfen, kann man zwischen Mikroskop und Lampe eine mit Wasser gefüllte Glaskugel (Schusterkugel) oder eine Konvexlinse event. mit Irisblende aufstellen.

Eine dem Tageslicht sehr nahe kommende künstliche Beleuchtung wird durch die KOCH-WOLZsche Mikroskopierlampe mit Zirkonleucht-

körper (nach Schiefferdecker) erreicht. Der Cylinder der Lampe ist von einem innen geschwärzten Schornstein umgeben. Im Innern des Schornsteins ist ein Reflektor angebracht und gegenüber ein horizontal eingesetzter Blechcylinder. Dieser ist von einem in einen Korken eingelassenen etwa 1 cm dicken Glasstab durchbohrt; derselbe reicht bis nahe an den Mikroskopspiegel heran. Die Strahlen werden vom Reflektor des Schornsteins in das Ansatzrohr geworfen und gelangen mittels des Glasstabes durch totale Reflexion auf den Mikroskopspiegel.

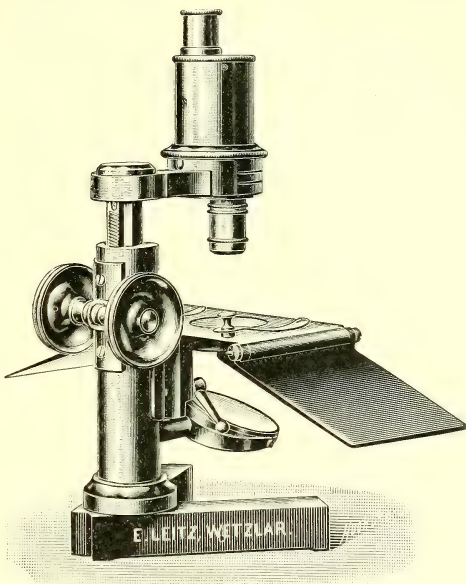


Fig. 10.

h) Das Lupenmikroskop.

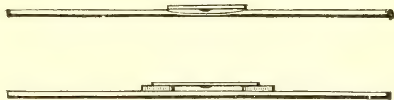
Besonders für das »Fischen« (s. h.) der Kolonieen von der Platte ist die Benutzung ganz schwacher Vergrößerungen mit Hilfe des Lupenmikroskops zu empfehlen. Es besitzt zwei an den Seitenwänden des Objekttisches anzubringende Handauflagen.

Sehr bequem ist das Arbeiten mit dem von R. Pfeiffer [14] angegebenen bildaufrichtenden Präpariermikroskop (Fig. 10). In dem Tubus befinden sich zwei gekreuzte Prismen, die durch ihre Wirkung das Betrachten bei aufrechtem Bild ermöglichen.

B. Das mikroskopische Präparat.

1. Methode der Anfertigung des hängenden Tropfens.

Die Bakterien werden mit Hilfe des Mikroskopes im lebenden und toten Zustande untersucht. Die Untersuchung im lebenden Zustande erfolgt im hängenden Tropfen mittels des hohl geschliffenen Objektträgers (Fig. 11). Die Bakterien müssen zu dem Zweck in Flüssigkeit suspendiert sein. Handelt es sich nicht direkt um die Untersuchung einer flüssigen Materie, so ist zunächst eine Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung oder Bouillon zu bereiten. Der hängende Tropfen wird alsdann folgendermaßen angelegt:


Fig. 11.

Auf die Mitte eines reinen Deckglases wird ein Tropfen der auf Bakterien zu untersuchenden Flüssigkeit mit einer ausgeglühten sterilen Platinöse gebracht. Soll festes Material untersucht werden, so wird eine Spur davon in einen auf das Deckglas gebrachten Tropfen Bouillon oder Leitungswasser verrieben. Destilliertes Wasser eignet sich i. R. wegen seines hohen Keimgehaltes nicht. Das beschickte Deckglas wird mit einer Pinzette gefasst, umgekehrt und über den Einschliff eines mit

einem luftabschließenden Mittel bestrichenen, hohlgeschliffenen Objektträgers gelegt. Zum Luftabschluss benutzt man am besten gelbe Vaseline. Man kann aber auch, statt vorher den Wall des Objektträgers mit Vaseline zu umkleiden, nach dem Auflegen des Deckglases den Abschluss der Kammer vollziehen, indem man die Kanten des Deckglases ringsum mit verflüssigtem Wachs überzieht. Der Abschluss der Kammer durch das Deckglas muss überall dicht sein, da sonst der Tropfen schnell eintrocknet. Der hängende Tropfen gestattet die Beobachtung der morphologischen Verhältnisse der Bakterien, ihrer Zusammenlagerung, ihrer Struktur auf Grund der verschiedenen Lichtbrechungsfähigkeit der einzelnen Teile der Leibessubstanz gegenüber der Einschlussmasse, vor allem aber der Beweglichkeit.

Man hüte sich davor, zu viel Material in den hängenden Tropfen hineinzuimpfen, da ein zu großer Reichtum des Hängetropfens an Bakterien die genaue Beobachtung der Einzelindividuen und das Studium der Bewegungsmöglichkeit stört. Auch sollen Bakterien, die bei Körpertemperatur wachsen, nicht in zu kaltem Wasser suspendiert werden, da in diesem Falle Kältestarre Bewegungslosigkeit einer an sich beweglichen Art vortäuschen kann.

Zur Untersuchung des hängenden Tropfens benutzt man enge Blendung, da es sich um ein ungefärbtes Präparat handelt und also nach dem Vorhergesagten ein Strukturbild erzeugt werden soll. Zunächst stellt man mit Hilfe der schwachen Vergrößerung den Rand des hängenden Tropfens ein. Da im Innern der völlig abgeschlossenen Kammer die Luft infolge Verdunstung der Suspensionsflüssigkeit mit Feuchtigkeit gesättigt ist, so schlagen sich bei geringer Abkühlung an der Innenseite des Deckglases rings um den Hängetropfen kleine Tautröpfchen nieder, die die Einstellung erleichtern. Sie befinden sich im Gesichtsfeld auf der einen Seite des sich scharf abhebenden Randes, auf dessen anderer Seite ein Teil des Hängetropfens sichtbar ist. Den eingestellten Rand schiebt man genau in die Mitte des Gesichtsfeldes. Alsdann hebt man den Tubus des Mikroskops mit dem groben Trieb, bringt das Immersionsöl auf das Deckglas und vertauscht das schwächere Objektiv mit der Immersionslinse. Nachdem die Blende bis zur Hälfte geöffnet ist, schraubt man die Immersionslinse so weit herunter, dass sie gerade in den Oeltropfen eintaucht. Unter Kontrolle des Mikroskops stellt man nun den Rand des hängenden Tropfens mit der Immersionslinse ein. Ein geringes Hin- und Herschieben des Objektträgers erleichtert dabei die Einstellung, da auf diese Weise der Rand leichter sichtbar wird und ein Eindrücken des Deckglases durch zu tiefes Herabschrauben der Immersionslinse vermieden wird. Schließlich kann man zur bequemeren Einstellung den Tropfen mit einer Spur Fuchsin oder Neutralrot (s. S. 433) färben, was die Bakterien nicht wesentlich schädigt.

Da bei guten Mikroskopen die Objektive gleich zentriert sind, so steht bei der starken Vergrößerung der Rand des Tropfens wiederum in der Mitte des Gesichtsfeldes.

Die Betrachtung des Randes ist am bequemsten, weil dort der Tropfen am dünnsten und damit das Bild am schärfsten ist. Ferner sammeln sich infolge des hier regeren Gasaustauschs die beweglichen Bakterien gerade am Rande des Deckglases an; andererseits ist hier durch die dünne Flüssigkeitsschicht ihre Beweglichkeit etwas beschränkt, so dass man die morphologischen Verhältnisse am Rande bequemer studieren

kann als in der Mitte, wo bewegliche Formen viel schneller dem Gesichtsfeld entschwinden.

An die Betrachtung des Randes schließt sich die Betrachtung der mittleren Partien des hängenden Tropfens an. Dabei hat man darauf zu achten, dass unbewegliche Arten leicht zu Boden sinken, und man muss deshalb die ganze Dicke des hängenden Tropfens mit der Linse durchdringen. Dies ist jedoch beim Immersionssystem in Anbetracht des geringen Abstandes zwischen Linse und Objekt nur dann möglich, wenn der Tropfen flach ist. Darauf ist beim Anlegen des Tropfens Rücksicht zu nehmen.

Ist die Untersuchung abgeschlossen, so dreht man das Deckglas so über dem Einschliff, dass eine Ecke über den Rand des Objektträgers hervorragt. An dieser wird es vom Objektträger abgehoben und in eine desinfizierende Flüssigkeit gebracht. Man hat darauf zu achten, dass dabei der keimhaltige Tropfen an keiner Stelle mit dem Glas des Objektträgers in Berührung kommt. Alsdann kann man den Objektträger ohne weiteres zu anderen Untersuchungen benutzen. Will man den hängenden Tropfen als Dauerpräparat färben, so befreit man zunächst das Deckglas mit Xylol von dem anhaftenden Cedernöl und der Vaseline, lässt es lufttrocknen und behandelt es dann in der für die Anfertigung von Dauerpräparaten zu schildernden Weise.

Für das Studium der Morphologie der Bakterien ist die Untersuchung des hängenden Tropfens nur von beschränktem Werte. Einzelheiten lassen sich namentlich bei sehr beweglichen Bakterien nur schwer oder gar nicht erkennen, es sei denn dass man durch Zusatz einer Spur eines Narcoticums die Keime immobilisiert. Vor allen Dingen aber liefert diese Methode keine Präparate, die unbeschränkt haltbar sind. Man kann zwar derartige Präparate, wenn der Abschluss ein sorgfältiger ist, mehrere Tage lang aufbewahren und die Entwickelung der Bakterien studieren, aber schließlich verdunstet der Tropfen doch.

2. Die Methoden der Anfertigung des gefärbten Dauerpräparates.

Seitdem uns Koch (l. c., 1877) gezeigt hat, dass Bakterien, in dünner Schicht auf Deckgläser ausgebreitet, ihre Form wahren und durch Behandlung mit Anilinfarben sich sichtbar machen lassen, benutzt man zum Nachweis der Bakterien und zum Studium ihrer Morphologie neben dem hängenden Tropfen diese gefärbten Dauerpräparate. Da die Färbung in gewissem Sinne ein chemischer Prozess ist, so giebt sie uns auch die Handhabe zur Differenzierung morphologisch gleichwertiger, aber im färberischen Verhalten differenter Bakterienarten.

a) Vorbereitung der Präparate zur Färbung.

Zur Färbung der Bakterien erfordert das Material gewisse Vorbereitungen, die den Zweck haben, die Bakterien zu fixieren und der Färbung besser zugänglich zu machen. Diese Vorbereitungen sind für Deckglaspräparate und für Präparate von Gewebsschnitten verschieden und seien im Nachstehenden geschildert.

α) Die Vorbereitung der Deckglasdauerpräparate zur Färbung.

I. Vorbereitung des Materials und Ausstreichen. Flüssigkeiten werden mit einer ausgeglühten Platinöse auf das Deckglas gebracht und in gleichmäßig dünner Schicht ausgebreitet. Sind in der

Flüssigkeit zellige Elemente vorhanden, so würden sie bei dem Ausstreichen mit dem Platindraht leicht zerstört werden. Es kann aber für viele Fälle, namentlich da, wo es sich um die Entscheidung der Frage handelt, ob die Bakterien innerhalb der Zellen liegen oder nicht, ob die Zellen morphologisch alteriert sind oder nicht, wesentlich auf ihre Intaktheit ankommen. Man verfährt deshalb beim Ausstreichen von Blut oder Eiterpräparaten nach Nikiforoff[15] so, dass man ein Deckglas an seiner Kante mit der Flüssigkeit benetzt und dann mit diesem über ein anderes, wagrecht liegendes Deckglas hinwegstreicht, wobei das erstere mit dem zweiten etwa einen Winkel von 45° bildet. Es breitet sich alsdann das Material in gleichmäßig dünner Schicht auf dem zweiten Deckglase aus und die Zellen bleiben gut erhalten. Man erreicht dasselbe auch nach folgender Methode: Auf die Mitte eines mit Alkohol und Aether gereinigten Deckglases kommt ein Tröpfchen der zu untersuchenden Flüssigkeit. Ein zweites gleichfalls sorgfältig gereinigtes Deckglas wird so auf das erste gelegt, dass die Ecken etwas überstehen. Es breitet sich dann die Flüssigkeit in kapillarer Schicht zwischen beiden Deckgläsern aus, vorausgesetzt dass diese absolut rein sind. Unter Vermeidung jeden Druckes zieht man nun die Deckgläser auseinander und erhält zwei Präparate, in denen die Flüssigkeit gleichmäßig dünn ausgebreitet ist, ohne dass die vorhandenen Zellen ihre Gestalt verändert haben.

Wenn es sich um den Nachweis von Bakterien in frischen Geweben handelt, kann man zuvor durch Verreibung von Gewebspartikeln eine Emulsion herstellen und diese auf das Deckglas bringen. Zweckmäßig aber streicht man mit dem in der Pinzette gehaltenen Deckglas über die frische Schnittfläche des zu untersuchenden Gewebsteiles, wobei Zellen und Keime auf dem Deckglas haften bleiben.

Kulturen von festen Nährböden werden in einem Tropfen Wasser direkt auf dem Deckglase verrieben. Sollen nicht die Bakterien als einzelne Individuen, sondern in ihrem natürlichen Zusammenhange als Kolonieen untersucht werden, so legt man ein ausgeglühtes und wieder erkaltetes Deckglas auf die auf der Platte gewachsene Kolonie. Hebt man das Deckglas alsdann mit der Pinzette ab, so haftet der ganze Verband der Bakterien an dessen Unterseite und kann zu einem Dauerpräparat weiter verarbeitet werden. Statt auf Deckgläsern kann man den Ausstrich zur weiteren Behandlung auch direkt auf dem Objektträger vornehmen, wie dieses A. Neisser[16] angegeben hat. Es bietet das den Vorteil der Billigkeit und ferner ist eine Korrektur der Färbung leichter vorzunehmen, als bei Deckglaspräparaten, die schon in Balsam eingebettet sind.

II. Trocknung. Das mit dem Ausstrich beschickte Deckglas bleibt zunächst zur Trocknung an der Luft stehen. Man kann den Prozess dadurch beschleunigen, dass man das Präparat dem Strahle eines Chlorcalciumgebläses aussetzt oder erwärmte Luft aus einer bei Zahnärzten gebräuchlichen Luftspritze darüberstreichen lässt (Miller[17]). Viel einfacher aber ist es, das Präparat vorsichtig in den warmen Luftschichten über der Flamme des Bunsenbrenners zu trocknen. Man hüte sich jedoch davor, das Präparat dabei zu stark zu erhitzen.

III. Fixierung. Da die Präparate im Verlauf der Färbung stets einer Wasserspülung unterzogen werden, so würde die auf dem Deckglas haftende, nur einfach angetrocknete Schicht natürlich wieder abgespült.

Nichtfixierte eiweißhaltige Elemente bilden mit den Farblösungen Niederschläge. Die Bakterienschicht muss also vor der Färbung auf dem Deckglas fixiert werden. Dieses geschieht für gewöhnlich nach KOCH[18], (1881) durch Erhitzung, die ein festes Haften der zu färbenden Elemente an dem Deckglas bewirkt. Nach Untersuchungen von HEHEWERTH[19] ist der Wert der Fixation durch Hitze nur ein beschränkter, indem nach seinen Untersuchungen auch bei vorsichtiger Wasserspülung im Durchschnitt 75% der Keime vom Deckglas abgespült werden. Er empfiehlt daher nach KLEINS[20] Vorgang Färbung vor der Fixation und Vermeidung der Wasserspülung (cf. KLEINsche Methode der Sporenfärbung, S. 424 und die Bakterienzählmethode desselben Autors, S. 487). Zur Fixierung wird das mit der Pinzette gefasste Deckglas in horizontaler Haltung mit der Schichtseite nach oben dreimal hintereinander durch die nicht leuchtende Flamme eines Bunsenbrenners gezogen mit der Geschwindigkeit etwa, mit der man Brot schneidet. Die Fixierung durch höhere Temperaturen kann auch in der Weise geschehen, dass man die Deckgläschen für einige Zeit mit der beschickten Seite nach oben auf das eine Ende eines horizontal auf einem Dreifuß liegenden Kupferblechs legt, dessen anderes Ende durch eine Flamme erwärmt wird.

Da, wo eine Erhitzung der Präparate vermieden werden soll, erfolgt die Fixation durch Einlegen der Präparate in Alkohol, absoluten Alkohol + Aether āā, Sublimat, durch Einwirkung von Osmiumsäuredämpfen, Formalindämpfen u. s. w.

Präparate von Milch werden nach der Fixation noch durch Aether von Milchfett befreit.

Aus Blutpräparaten kann man nach GÜNTHER[21] durch 1 bis 5% Essigsäure oder 2 bis 3% wässrige Pepsinlösung das Hämoglobin vor der Färbung extrahieren.

β) Die Vorbereitung der Gewebe zur Färbung.

Nicht so einfach wie bei Deckglaspräparaten sind die Vorbereitungen zur Färbung dann, wenn es sich darum handelt, die pathogenen Bakterien im Gewebe nachzuweisen. Eine Betrachtung im ungefärbten Zustand nach einer Methode, die etwa dem hängenden Tropfen entspräche, giebt es nicht. Man kann allenfalls noch auf Grund der verschiedenen Resistenz der Bakterien und Gewebselemente die letzteren durch chemische Mittel (Säuren oder Alkalien) zerstören und dann die Bakterien im Strukturbild zur Anschauung bringen, ein Verfahren, das aber natürlich nur höchst unbefriedigende Resultate gewähren könnte und praktisch kaum je Anwendung findet. Die Untersuchung geschieht vielmehr ausschließlich nach Färbung des Gewebsschnittes.

Soll die Untersuchung eines Gewebes in Schnitten sofort nach der Entnahme des Organs geschehen, so werden Stückchen desselben durch Aether zum Gefrieren gebracht und mittels des Mikrotoms (s. u.) zerlegt. Das eingreifende Gefrierverfahren eignet sich jedoch nicht zur Erkennung feinerer Details; es ist vielmehr nötig, die Gewebe, bevor man sie in Schnitte zerlegt, zu fixieren und eventuell zu härten.

Die Fixation hat den Zweck, die ursprüngliche Struktur der Elemente zu konservieren, nachträgliche postmortale Veränderungen, vor allem eine Vermehrung in den Geweben vorhandener oder nach dem Tode eingedrungener Keime zu verhindern und ferner den Eiweißkörpern ihre Quellbarkeit und Wasserlöslichkeit zu nehmen. Die Härtung liefert die Möglichkeit, genügend dünne Schnitte anzufertigen.

I. Entnahme des Materials: Die möglichst bald nach dem Tode der Leiche entnommenen Organe werden oberflächlich mit Sublimat abgespült, dann werden aus dem Innern Stücke von höchstens Haselnussgröße herausgenommen und in wohlverschlossene Gläser mit absolutem Alkohol gebracht.

II. Fixation: Von den zahlreichen in der histologischen Technik verwandten Fixationsmitteln kommen für bakteriologische Zwecke nur die in Betracht, die eine sichere keimtötende Fähigkeit besitzen.

Wir fixieren die Gewebe in der bakteriologischen Technik, wo es ferner mehr auf den Nachweis der Bakterien als auf die feinere Darstellung der histologischen Verhältnisse ankommt, fast nur in Alkohol, der gleichzeitig härtende Eigenschaften besitzt. Die in der Histologie verwandten Härtungs- und Fixierungsmittel werden in der bakteriologischen Technik nur selten benutzt.

Die fixierende und härtende Eigenschaft des Alkohols beruht darauf, dass er wasserentziehend wirkt. Da der Alkohol ein geringeres spezifisches Gewicht hat als Wasser, so sinkt das dem Gewebe entzogene Wasser nach unten, während weiter nach oben der Alkohol absolut bleibt. Man lässt daher die Organstücke nicht auf den Boden des Gefäßes fallen, sondern lokalisiert sie auf eine am Boden des Glases befindliche Schicht von Fließpapier oder Watte, dass sie allseitig von absolutem Alkohol umgeben sind. Stücke, die in Alkohol nicht untertauchen, werden auf Korken angesteckt und auf diesen umgekehrt in Alkohol eingebracht. Die Fixation und Härtung in Alkohol soll mindestens 24 Stunden dauern, eventuell unter mehrmaliger Erneuerung des Alkohols.

Da, wo es darauf ankommt, neben den Bakterien auch Feinheiten der Gewebsstruktur zur Anschauung zu bringen, eignet sich der Alkohol wegen seiner schrumpfenden Wirkung nicht zur Fixation. Er wird in diesen Fällen zweckmäßig durch Formalin oder Sublimat ersetzt.

Bei Fixation mit Formalin kommen die Präparate für 3—24 Stunden in eine 4—10 %ige Lösung und danach zur Härtung in Alkohol.

Die Fixation durch Sublimat erfolgt in einer gesättigten Lösung (3—6 Stunden) oder einem Gemisch von 3 Teilen Sublimat, 1 Teil Eisessig und 100 Teile destilliertes Wasser (24 Stunden).

Nach der Fixation folgt 24 stündige Auswässerung zur Entfernung des Sublimats, Einlegung in 70 %igen Alkohol mit Jodzusatz unter häufigem Wechseln bis keine Entfärbung des rotgefärbten Alkohols mehr erfolgt. Nachhärten mit Alkohol.

Für die gewöhnlichen Zwecke genügt auch die in Alkohol erreichte Konsistenz zum Zerlegen der Stücke in feine Schnitte.

III. Das Schneiden erfolgt mit Hilfe des Mikrotoms. Die Schnitte werden in Alkohol aufgefangen und darin bis zur Färbung konserviert. Man benutzt jetzt nur noch Schlittenmikrotome, von denen zwei Typen am gebräuchlichsten sind. Beim Jungschen Mikrotom (Fig. 12) geschieht die Hebung des Objekts auf schräg ansteigender Bahn durch einen »Objektschlitten«, während das Messer des Mikrotoms sich horizontal in dem »Messerschlitten« bewegt.

Das Schanzesche Mikrotom (Fig. 13) besitzt nur einen Messerschlitten, während die Hebung des Objektes durch eine Schraube er-

folgt. Beim Vorschieben des Messers wird dann eine der Schraubenhebung entsprechende Lamelle vom Präparat abgeschnitten.

Um das Präparat auf den Objekthalter des Mikrotoms einzuspannen, wird es auf ein Kork- oder Holzklötzchen aufgeklebt. Das Aufkleben geschieht mit Gummi arabicum oder Glyceringelatine. Rezept der

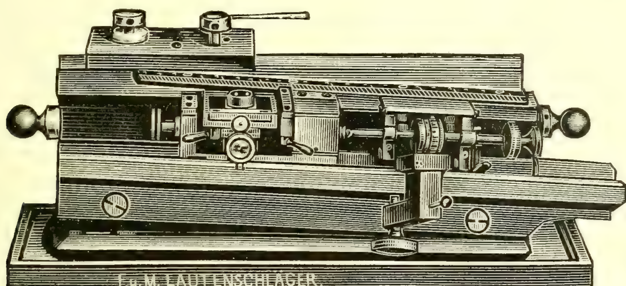


Fig. 12.

Glyceringelatine: 1 Teil Gelatine, 2 Teile Wasser, 4 Teile Glycerin. Zur Härtung des Klebemittels kommen die aufgeklebten Stücke nochmals in absoluten Alkohol. Ist die Härtung erfolgt, so werden die Präparate

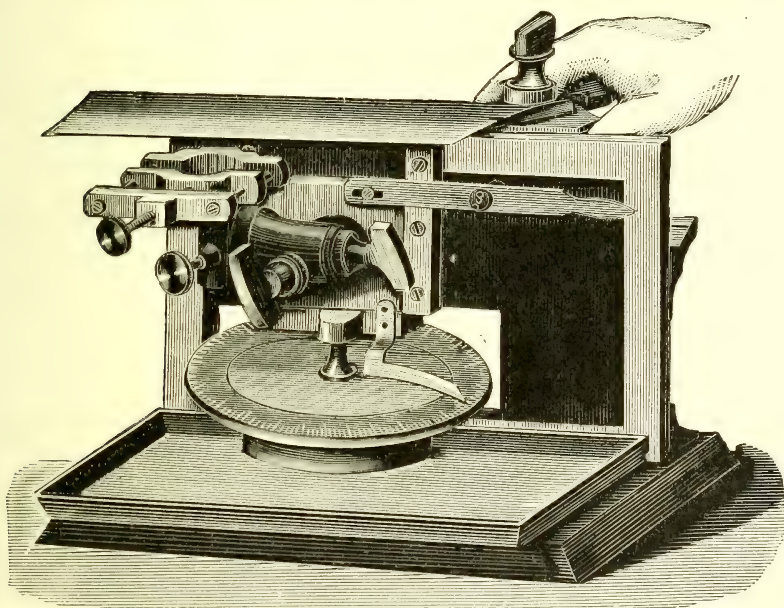


Fig. 13.

aus dem Alkohol herausgenommen, leicht abgetrocknet und in den Objekthalter des Mikrotoms eingespannt.

Man schneidet in Alkohol gehärtete Stücke mit schräggestelltem Messer, dessen Klinge mit Alkohol befeuchtet ist.

IV. Durchtränkung. Die Konsistenz der in Alkohol fixierten Organstücke ist keine so hohe, dass man sehr feine Schnitte erzielen

könnte. Zu dem Zweck muss das Gewebsstück in einen festeren Zustand übergeführt werden. Das geschieht, indem man die Hohlräume des Gewebes vor dem Schneiden mit einer erstarrenden Masse durchtränkt.

Am schnellsten erreicht man das bei der Gefriermethode. Sehr zweckmäßig ist das Anetholverfahren von Kühne[22]. Die in Alkohol fixierten Stücke werden sorgfältig abgetupft und in einer Größe von etwa $^1/_2$ cm Durchmesser in reines Anisöl eingelegt, in dem sie bei Körpertemperatur etwa 12 Stunden liegen bleiben. Dann werden sie mit Hilfe eines Aethersprays auf der Objektplatte eines Mikrotoms zum Gefrieren gebracht und geschnitten. Die Schnitte werden in warmem Anisöl aufgetaut, mit Fließpapier abgetupft und mehrmals in Alkohol gewaschen, in dem sie dann bis zur Färbung aufbewahrt werden. Diesem immerhin eingreifenden und die Gewebsstruktur alterierenden Verfahren sind jedoch die Methoden der Durchtränkung mit Paraffin oder Celloïdin vorzuziehen.

Paraffindurchtränkung. Im Handel kommen mehrere Sorten festen Paraffins vor, die sich durch ihren Schmelzpunkt unterscheiden. Man kann durch geeignete Vermischung von Paraffinsorten von höherem und niederem Schmelzpunkt eine Mischung von bestimmtem Schmelzpunkt erzielen. Im Sommer benutzt man Paraffin von höherem Schmelzpunkt (etwa 60°) als im Winter (etwa 50°). Die Durchtränkung des Gewebes erfolgt bei höherer Temperatur mit dem verflüssigten Material, das nachher bei gewöhnlicher Temperatur wieder erstarrt und so die Zerlegung des mit ihm durchtränkten Gewebes in feinste Schnitte gestattet.

Mit Paraffin durchtränkte Organe liefern die dünnsten Schnitte. Außerdem hat die Methode der Paraffindurchtränkung den Vorzug, dass der folgende Schnitt stets an dem vorhergehenden haften bleibt, so dass man Serienschnitte anfertigen kann. Der Gang des Paraffineinbettungsverfahrens ist folgender: Die in absolutem Alkohol gehärteten Organstücke müssen zunächst mit dem verflüssigtem Paraffin durchtränkt werden. Dies ist jedoch ohne weiteres nicht möglich, da Paraffin und Alkohol sich nicht miteinander mischen. Es muss daher zuerst der Alkohol durch einen Körper vertrieben werden, der die Fähigkeit hat, sich sowohl mit dem Alkohol wie mit dem Paraffin zu mischen; ein solcher Stoff ist das Xylol. Die Stücke kommen daher aus Alkohol in Xylol, wo sie je nach der Größe des Objekts verschieden lange (3 bis 6 Stunden) bleiben, bis sie vollständig von Xylol durchtränkt sind. Um das Xylol wieder auszutreiben und das Paraffin allmählich eindringen zu lassen, kommen sie in einen Thermostaten, der etwa auf 50° eingestellt ist, in eine Mischung von Xylol und Paraffin in einem offenen Gefäß. In dem Maße, als hier das Xylol verdunstet, dringt das Paraffin in die Gewebsspalten ein. Ist das Xylol ganz verdunstet, so müssen die Präparate noch für etwa 12 Stunden gleichfalls im Thermostaten in geschmolzenes Paraffin gelegt werden.

Ist die Durchtränkung mit Paraffin vollendet, so erfolgt die Einbettung des Präparates in diese Masse. Man gießt zu dem Zweck das zur Durchtränkung benutzte geschmolzene Paraffin in einen Einbettungsrahmen aus Metall (Fig. 14), der eine Glasplatte als Unterlage hat. In die noch nicht vollständig erstarrte Paraffinmasse bringt man dann das Material und giebt ihm die zum Schneiden gewünschte Lage (man »orientiert« es). Der Einbettungsrahmen lässt sich auch durch ein Kästchen aus Papier oder ein mit Vaseline ausgestrichenes Glasschälchen ersetzen. Je schneller das Paraffin erstarrt, desto homogener und geeigneter zum Schneiden

wird es. Man bringt deshalb, sobald das Präparat orientiert ist, den Rahmen in kaltes Wasser. Aus dem erstarrten Paraffin wird mit dem Messer das Präparat so herausgeschnitten, dass ihm allseits noch ein Mantel von Paraffin anhaftet. Das Aufkleben des Paraffinblocks auf Holzklötzchen geschieht in der Weise, dass man an der Unterseite des Blockes das Paraffin durch leichtes Erwärmen verflüssigt und dann das Präparat auf Klötzchen bringt, die vorher in verflüssigtes Paraffin eingetaucht waren. Nach dem Erstarren haftet der Paraffinblock fest auf dem Holz. Die Präparate sind nunmehr zum Schneiden fertig.

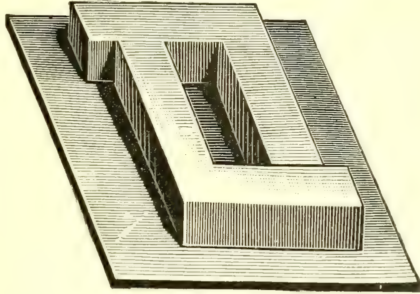


Fig. 14.

Da man in der Regel sehr dünne Paraffinschnitte herstellt und vor der Färbung die Durchtränkungsmasse entfernen muss, würden die zarten Objekte, wenn man sie ohne weiteres den nun folgenden Färbeprozessen aussetzt, leicht bei Uebertragung aus einer Flüssigkeit in die andere zerreißen oder sich zusammenfalten. Man klebt deshalb die Paraffinschnitte auf Deckgläsern oder Objektträgern auf. Hierzu kann man ein wenig Hühnereiweiß event. mit Glycerinzusatz benutzen, das auf das Glas gerieben wird, oder eine Lösung von einem Teil Collodium und zwei Teilen Nelkenöl oder eine andere klebende Masse. Da jedoch diese Substanzen stets, wenn auch nur in geringem Grade, die Farbe annehmen und dadurch störend wirken, so ist das folgende Verfahren zweckmäßiger: Man bringt einen Tropfen erwärmten Wassers auf das sorgfältig gereinigte Glas, legt den Schnitt darauf, breitet ihn sorgfältig aus und tupft das überschüssige Wasser ab. Das so aufgelegte Präparat kommt für 12 bis 24 Stunden in einen Thermostaten von 37°, wo die letzten Spuren des Wassers verdunsten. Der Schnitt haftet alsdann durch kapillare Attraktion so fest auf dem Glas, dass er die folgenden Prozeduren verträgt, ohne sich zu lösen.

Celloïdindurchtränkung. Die Celloïdindurchtränkung (Blochmann, Schiefferdecker[23]) bietet gegenüber der durch Paraffin den Vorzug, dass die Einschlussmasse nicht entfernt zu werden braucht, da sie bei der Färbung nicht stört. Das ist besonders für Organe mit großen Hohlräumen wichtig. Ein Nachteil der Celloïdindurchtränkung beruht darin, dass das Celloïdin die Behandlung mit Nelkenöl und auch mit absolutem Alkohol nicht verträgt, aus letzterem Grund eignet es sich für die Gramsche Färbung (s. S. 429) nicht.

Celloïdin ist eine Art festen Collodiums, das in Tafeln etwa von der Härte des Kalbsknorpels in den Handel kommt und die Eigenschaften hat, sich in absolutem Alkohol und in Aether zu lösen. Zu histologischen Zwecken stellt man sich zwei Lösungen von Celloïdin in Alkohol und Aether her, eine dünnflüssige, die etwa die Konsistenz eines dicken Oeles hat, und eine dickflüssige von Syrupkonsistenz.

Die Präparate kommen nach der Fixation in Alkohol zuerst in eine Mischung von Alkohol und Aether zu gleichen Teilen für 24 Stunden. Dann kommen sie je nach der Größe des Objekts verschieden lange (24 Stunden bis mehrere Tage) in die dünnere Lösung von Celloïdin und für gleich lange Zeit in die konzentriertere. Bei kleinen Objekten,

wie sie in der bakteriologischen Technik in der Regel vorliegen, genügt eine 1—2 tägige Durchtränkung. Die durchtränkten Stücke bringt man in ein flaches Schälchen, übergießt sie mit Celloïdinlösung und lässt an der Luft allmählich den Alkohol und Aether verdunsten, wobei das Celloïdin erstarrt. Ist die Eindickung so weit vorgeschritten, dass man eine Masse erhält, die man mit der Fingerkuppe nicht mehr eindrücken kann, so ist der Durchtränkungsprozess beendet. Man schneidet die Gewebsstücke mit einem anhaftenden Celloïdinmantel aus der Glasschale heraus und bringt sie für ein bis zwei Tage in Alkohol von etwa 70%. Das Material ist alsdann schnittfähig, kann jedoch unbeschadet noch längere Zeit im Alkohol aufbewahrt werden. Die Befestigung auf Kork- oder Holzklötzchen geschieht in der Weise, dass man auf die Oberfläche des Klötzchens eine dickflüssige Celloidinschicht bringt, die Unterfläche des Celloïdinblocks mit Aether befeuchtet und den Block in das Celloïdin des Klötzchens eindrückt. Zur Härtung kommt das Ganze noch für einige Stunden in 85prozentigen Alkohol. Man schneidet mit schräggestelltem Messer, das ebenso wie die Oberfläche des Blocks stets mit 85prozentigem Alkohol befeuchtet sein muss. Die Schnitte werden in Alkohol vom gleichen Konzentrationsgrad aufgefangen.

V. Vorbereitung der Schnitte zur Färbung. Zur Färbung bedürfen die Schnitte je nach der vorhergehenden Präparation noch eine besondere Behandlung. Schnitte, die in Alkohol sich befinden, also Celloïdinschnitte und Schnitte von nicht eingebetteten, mit Alkohol fixierten und gehärteten Organen, müssen vor der Färbung von Alkohol befreit werden, was durch Ausspülen in Wasser erreicht wird. Das Paraffin der Paraffinschnitte muss vollständig extrahiert werden. Das geschieht mit einem guten Lösungsmittel des Paraffins, dem Xylol, in das die Schnitte circa 5 Minuten lang eingelegt werden. Das Xylol seinerseits wird durch ca. 5 Min. lange Einwirkung von Alkohol entfernt, der Alkohol wird mit Wasser ausgewaschen.

Es sind nunmehr die Vorbereitung der Deckglaspräparate sowohl, wie der Gewebsschnitte bis zur Färbung besprochen und können die Methoden der Färbung angeschlossen werden.

b) Die Farben und ihr Verhältnis zu den Geweben; die allgemeinen Prinzipien der Färbung.

Die Bakterienfärbung wie die histologische Färbung überhaupt bezweckt in erster Linie Sichtbarmachung von Objekten, die im natürlichem Zustande mikroskopisch nur unvollkommen oder garnicht erkennbar sind, des weiteren aber die differente Darstellung verschiedener Elemente des Präparates. Da die Färbung, zum großen Teil wenigstens, ein chemischer Vorgang ist im Sinne einer Umsetzung von Gruppen des Farbstoffs mit entsprechenden Gruppen der zu färbenden Elemente, so ermöglichen sie ferner die Erkennung chemisch gleichartiger Substanzen auf Grund dieser mikrochemischen Reaktion. Zur Färbung der Bakterien werden fast ausschliesslich die zuerst die von C. Weigert[24] (1875) empfohlenen Anilinfarben benutzt.

Die Anilinfarben kommen in Form von Pulvern in den Handel und sind einsäurige Salze von Farbbasen oder Alkalisalze von Farbsäuren. Man bezeichnet sie dementsprechend obwol ihre Reaktion neutral oder höchstens amphoter ist nach Ehrlich[25] als basische und saure Farbstoffe. In Mischungen saurer und basischer Farben kann es auch zur Bildung von Neutralfarben kommen, die als Salze von Farbbasen mit Farbsäuren

aufzufassen sind. Die freien Basen resp. Säuren, besitzen eine weit geringere Färbekraft und Löslichkeit als ihre Salze und sind daher für histologische Zwecke unbrauchbar. Die in der bakteriologischen Technik gebräuchlichsten basischen Farbstoffe sind:

Fuchsin,
Methylenblau,
Safranin,
Bismarckbraun (Vesuvin),
Methylgrün,
Gentianviolett,
Methylviolett,
Krystallviolett.

Die sauren Anilinfarben sind zur Färbung der Bakterien ungeeignet; sie kommen in der bakteriologischen Technik gleichfalls zur Verwendung, als Entfärbungsmittel oder um in Gewebschnitten eine Kontrastfärbung der Gewebselemente gegenüber den Bakterien zu erreichen.

In die Klasse der sauren Anilinfarbstoffe gehören u. a.:

Eosin,
Säurefuchsin,
Fluorescin,
Congo.

Die chemische Konstitution der grossen Menge von technisch verwandten Anilinfarben kann hier nicht behandelt werden. Eine umfassende Zusammenstellung findet sich in dem ausgezeichneten Grundriss der Farbchemie von A. Pappenheim[26] (Berlin 1901), an dem sich die folgenden Ausführungen anlehnen.

Die Muttersubstanzen der Farbstoffe bezeichnet man als »Chromogene«. In diesen ist ein wichtiger, mehrwertiger Atomkomplex das »Chromophor« enthalten. Die Chromogene haben an sich keine färbende Eigenschaft. Dieses Vermögen gegenüber animalischen Stoffen kommt nur solchen Körpern zu, die ausgesprochene basische oder saure Eigenschaften haben. Die Chromogene aber sind fast neutral, nur von minimalem Säure- oder Basencharakter. Sie erhalten die färbende Fähigkeit jedoch durch Zutritt von sauren oder basischen Gruppen, die die Verankerung mit den zu färbenden Elementen bewirken und den Namen »Auxochrome« tragen. Diese sind also das eigentlich wirksame Prinzip in der Bildung der Farbe aus den Chromogenen. Wie bereits erwähnt, besitzen die Chromogene einen geringen Säure- resp. Basencharakter und je nachdem sie sich mit Säure- oder Basengruppen verbinden entstehen Farben von verschiedener Acidität resp. Basicität. Treten zum Beispiel basische Gruppen zu einem saurem Chromophor, so entsteht ein schwächerer basischer Farbstoff als bei Verbindung der betreffenden basischen Gruppen mit einem basischen Chromophor. Neben dem erwähnten Auxochrom, das den unbedingt nötigen Bestandteil des Farbstoffes bildet, kann dieser noch andere Gruppen aufnehmen. Wichtig sind eine Reihe salzbildender Gruppen von saurem Charakter, Nitro-Sulfo-Karboxyl-Nitrosogruppen. Von diesen verleihen die Nitro- und Sulfogruppen dem Farbstoff unbedingt, die Karboxylgruppe nur unter bestimmten Umständen sauern Charakter. Das Farbmolekül kann neben den bereits erwähnten Gruppen noch andere verankert haben, die jedoch chemisch indifferenter sind. Sie bewirken durch Vergrößerung des Farbstoffvolumens eine Verstärkung der Nuance des Farbkörpers. Außer von dem Molekularvolum ist diese

abhängig von dem Charakter des Chromophors, das an sich farblos resp. verschieden intensiv gefärbt sein kann.

Bei jeder Färbung tierischer Gewebe mit den Anilinfarben spielen sich chemische und physikalische Vorgänge ab. Auf die große Reihe von Thatsachen, die für die doppelte Natur des Färbeprozesses sprechen, kann hier nicht näher eingegangen werden. Chemisch findet eine Verankerung der chromatophilen Gewebselemente mit entsprechenden Farbstoffgruppen statt. Die basischen Farbstoffe haben eine Affinität zu den Kernen, wahrscheinlich wegen deren Gehalt an Nukleïnsäure, während das Protoplasma die sauern Farbstoffe bevorzugt. (Die Kerne sind »basophil«, das Gewebe »oxyphil«.) In gleicher Weise wie die Zellkerne verhalten sich die Bakterien basophil. Neben der chemischen Färbung besteht eine physikalische, indem die Substrate sich durch Diffusion und Oberflächen-Attraktion der Farblösung mit dieser tingieren.

Manche basischen Farbstoffe färben die einzelnen Elemente des Substrates in verschiedenen Nuancen. Man bezeichnet diesen Vorgang als Metachromasie.

Die Zahl der an den Farbbildungskern verankerten Seitengruppen ist bei den meisten Farben von hoher Bedeutung für die Echtheit der Färbung d. h. für die mehr weniger feste Verbindung mit den zu färbenden Elementen und für die Beständigkeit gegenüber Entfärbungsmitteln (s. u.). Bei einer großen Zahl von Auxophoren und salzbildenden Gruppen, zumal von gleichem Charakter, ist die chemische Verbindung mit den tierischen Elementen eine sehr feste, während bei einem an indifferenten Gruppen reichen Molekül die eventuelle Echtheit der Färbung nur auf der schweren Diffusibilität der mit großen Volum ausgestatteten Farbmoleküle beruht. (Chemische Echtheit im Gegensatz zur physikalischen.) Für die Echtheit der Färbung kommen neben der Echtheit der Farben auch die entsprechenden chemischen und physikalischen Verhältnisse der zu färbenden Materie in Betracht. Eine chemische Färbung ist um so echter, je mehr den Auxophoren entsprechende chromatophile Gruppen die Materie besitzt. Die physikalische Färbung ist dann am echtesten, wenn Größe des Farbmoleküls und Porenvolum der Materie adaequat sind.

Auf den verschiedensten Elektionsvermögen der Farben und dem verschiedenen Grad der Echtheit der Färbung beruht die färberische Differenzierung.

Die Verschiedenheit des Elektionsvermögens kommt bei der Differenzierung durch progressive Färbung in Betracht; diese beruht darauf, dass man bei Färbungen in passenden Lösungen den Prozess dann abbricht, wenn gerade nur die Elemente mit höherer Affinität zum Farbstoff gefärbt sind, zum Beispiel: schon die Bakterien, noch nicht oder wenig intensiv Zellelemente.

Auf der verschiedenen Echtheit der Färbung beruht die regressive Färbungsmethode, bei der in gefärbten Präparaten mit Entfärbungsmitteln die weniger echt gefärbten Teile (z. B. Zellen) entfärbt werden, während andere Teile (z. B. Bakterien), gefärbt bleiben.

Es ist für die Wirkung des Entfärbungsmittel Grundbedingung, dass der Farbstoff in ihnen löslich sei; je löslicher er ist, desto leichter geht in der Regel die Entfärbung vor sich (um so unechter ist der Farbstoff).

Das schwächste Differenzierungsmittel ist das Wasser, das wenn auch sehr allmählich, so doch genügend in Wasser lösliche Farben aus dem Präparat auszieht und somit differenziert. Die betreffenden Farben können aber noch »alkoholecht« sein. Bedeutend kräftiger als Wasser

wirkt nämlich Alkohol farbstoffentziehend. Allerdings ist dazu, wie GÜNTHER (Lehrb.) gezeigt hat, absoluter Alkohol, sofern die Präparate ganz trocken sind, unbrauchbar. Verdünnte alkoholische Lösungen entfärben jedoch ausgezeichnet, natürlich je nach dem Konzentrationsgrad verschieden schnell. Besonders kräftig wirkt der Alkohol, wenn man ihn als Alcohol absolutus abwechselnd mit Wasser verwendet, indem die dabei entstehenden starken Diffusionsströme die Farbe extrahieren. Der differenzierenden Wirkung des Alkohols kommt etwa die des Anilins und Nelkenöls gleich; noch stärker wirkt Glycerin. Die Säuren sind das stärkste Entfärbungsmittel; am gebräuchlichsten ist eine stark verdünnte Essigsäure, wirksamer sind Salzsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure. Ihre Wirkung kann noch durch Verwendung in alkoholischer statt wässriger Lösung erhöht werden. Am häufigsten findet salzsaurer Alkohol Verwendung, während Zusatz von Salpetersäure zu Alkohol sich weniger eignet, da dadurch eine Oxydation des Alkohols herbeigeführt wird.

Die entfärbende Wirkung der Säure kann einmal auf einer chemischen Zersetzung des Farbstoffs beruhen, dann aber kann die Säure (bei basischen Farbstoffen) sich mit der an sich schwer löslichen Base zu einem leicht löslichen Salz verbinden, nachdem sie die Base aus ihren Verbindungen mit dem zu färbenden Substrat an sich gerissen hat. Die entfärbende Wirkung durch Wasser, Alkohol und Säure kann sowohl gegenüber chemischen wie physikalisch gebundenen Farbstoffen statthaben; ist aber ein Farbstoff durch Wasser und Alkohol nicht extrahierbar, so handelt es sich um eine physikalisch echte Färbung, bei Resistenz gegenüber Säure um eine chemisch echte Verbindung. (Es giebt auch chemische echte Verbindungen, die durch chemische Mittel extrahierbar sind). Statt der Differenzierung mit Säure kann man auch mit sauren Farbstoffen extrahieren, oder einen alkoholischen Farbstoff durch einen echter färbenden austreiben.

Bei der progressiven wie bei der regressiven Methode kann mit mehreren basischen Farbstoffen nacheinander gefärbt und auf diese Weise eine differente Färbung erzielt werden.

Im Gegensatz zur monochromatischen (progressiven oder regressiven) Färbung beruht diese polychromatische Färbung in erster Linie auf dem Elektionsvermögen der Farben. Die polychromatische Färbung kann sowohl mehrzeitig (d. h. mit mehreren Farben nacheinander) wie einzeitig (d. h. mit einem Farbengemisch) vorgenommen werden. Differenzen in der Färbung kommen hier vor allem durch die verschiedene Affinität der einzelnen Substrate zu den Farben zustande. Diese Beziehungen zwischen Farbe und Substrat sind sowohl chemischer wie physikalischer Natur, so dass es sich auch bei der polychromatischen Färbung um chemische und physikalische Vorgänge zwischen Farbe und Substrat handelt (physikalische und chemische »Elektion»).

Daneben bestehen auch Beziehungen der einzelnen Farbstoffe untereinander, indem der eine als »Beize« (s. h.) für den andern wirkt oder ein Farbstoff den andern extrahiert.

Bei Gemischen von Farben gleichen (basischen oder sauern) Charakters beruht die Elektion der Farben nach PAPPENHEIM im wesentlichen auf dem Verhältnis der Dichtigkeit der Materie zu der Grösse der Farbstoffmoleküle. In einer solchen Farbmischung bevorzugen also helle Farben (mit kleinem Volum), Bakterien mit adäquatem (kleinen) Porenvolum und umgekehrt.

In neutralen Farbengemischen (Gemische von sauren und basischen Farbstoffen) fallen neutrale Farbsalze aus, die in einem geringen Ueberschuss einer der Komponenten wieder löslich sind. In Verbindung mit der zu färbenden Materie wird das neutrale Salz gesprengt und der basische resp. saure Anteil verbindet sich mit entsprechenden Gewebselementen, wodurch eine distinkte Färbung erzielt wird. Diese Färbungsmethode giebt daher ein genaues Urteil über die chemische Beschaffenheit der zu färbenden Elemente.

Es giebt einzelne Bakterienarten, die sich der Einwirkung der Farbstoffe gegenüber sehr resistent verhalten, ebenso nehmen gewisse Bestandteile der Bakterien (Geißeln, Sporen) gleichfalls die gewöhnliche wässrig alkoholische Lösung der Anilinfarben nur schwer an. Diese Thatsache ist aus dem Vorhergehenden verständlich. Es ist bereits erwähnt, dass zum Zustandekommen der Färbung sowohl die Farbe wie das zu färbende Substrat gewisse Eigenschaften besitzen muss. Da wo nicht genügend aktive Gruppen auf seiten der Farbe oder der zu färbenden Substanz vorhanden sind, oder Porenweite der Materie und Größe der Farbstoffmoleküls inadäquat sind, kann die gewöhnliche substantive Färbung nicht zustande kommen. Man kann hier zunächst unter Umständen schon durch physikalische oder physikalisch wirkende Mittel die Färbung ermöglichen resp. verstärken, indem man Substrate und Farblösungen modifiziert (z. B. Dichtung der Materie durch Wasserentziehung, Erwärmung der Farblösungen und damit Erhöhung der Diffusibilität).

Chemische Stoffe, die imstande sind, mit bestimmten Farben Färbungen von gewöhnlich nicht färbbaren Materien zu ermöglichen und unechte Färbungen in echte zu verwandeln, bezeichnet man als Beizen, den Färbungsmodus als adjektiven im Gegensatz zum substantiven.

Die chemischen Stoffe, die die Chromatophilie des Gewebs beeinflussen, sind echte Beizen, während man als uneigentliche Beizen Substanzen bezeichnet, die die Dissoziationsfähigkeit des Substrates für Farbsalze erhöhen, daneben auch die Diffusibilität der Materie für den Farbstoff erleichtern. Zu den uneigentlichen Beizen gehören die Alkalien, die physikalisch Auflockerung des Gewebes verursachen, dann aber auch chemisch wirken, indem nach Pappenheim das Alkali das Farbsalz zersetzt, die Säure an sich reißt und die Base zur Färbung frei macht, ferner das Anilinöl u. a. m.

Die Erhöhung der Färbkraft durch Alkalizusatz wurde zuerst von R. Koch[18] beobachtet. Er fügte zu 0,4—3 konz. alkoholischer Lösung von Methylenblau 100 Wasser und 0,1 einer 10proz. Kalilauge.

Löffler[27] stellte eine etwas stärkere, sehr gebräuchliche alkalische Methylenblaulösung nach folgendem Rezept her:

30 ccm konz. alkohol. Methylenblaulösung.
100 ccm 0,01proz. Kalilauge.

Durch einen höheren Alkalizusatz wird die Löslichkeit des Farbstoffes herabgesetzt. In dem Stadium der unvollkommenen Lösung (Unnas Schwebefällung), das der Ausfällung vorausgeht, färbt die Farblösung besonders intensiv, wahrscheinlich durch Begünstigung der physikalischen Bindung.

Die beizende Wirkung des Anilinöls beruht auf der Schaffung einer leichteren Diffusibilität des Farbstoffes durch das Oel ev. auch auf einer Verbindung der Farben mit diesem Körper.

Die Anilinwasserfarblösungen sind zuerst von Ehrlich[28] angegeben

worden; sie stellen eine Mischung von gesättigter wässriger Anilinlösung mit alkoholischer 'Farbstofflösung dar. Die gesättigte Anilinwasserlösung ist wenig haltbar und wird daher nur in kleinen Mengen stets frisch folgendermaßen bereitet:

Die Kuppe eines Reagenzglases wird mit hellem Anilinöl gefüllt, darüber wird bis zur Hälfte des Glases destilliertes Wasser gegossen. Nunmehr wir das Oel durch häufiges Schütteln gut im Wasser verteilt und darnach die Mischung durch ein angefeuchtetes Filter filtriert. Das Oel bleibt im Filter zurück. Die gesättigte Anilinwasserlösung wird zur Färbung mit einer Fuchsin- oder Gentianaviolettlösung versetzt, bis auf der Oberfläche der Mischung ein metallisch glänzendes Häutchen von ungelöstem Farbstoff sich bildet. Vor dem Gebrauch filtriert man die Lösung oder lässt sie nach Günther (Lehrb.) sich 24 Stunden sedimentieren.

London[29] ersetzte das Anilin durch Nelkenessenz, was bei Schutz vor Licht die Dauerhaftigkeit der Lösung bedeutend erhöht (bis zu ca. 2 Monaten).

Statt Anilin sind ferner eine Reihe von andern Substanzen als beizende Bestandteile vorgeschlagen, von denen 5proz. wässrige Karbolsäure nach Ziehl[30] die gebräuchlichste ist. Rezept der Karbolfuchsinlösung: Fuchsin 1, Alkohol 10, 5proz. wässrige Karbolsäure 100.

Czaplewsky[31] verwandte statt des Alkohol Glycerin: 5 Acid. carbol. cryst. werden in der Reibschale mit 1 Fuchsin verrieben, mit 150 Glycerin innig vermischt und erhalten einen Zusatz von 100 Wasser.

Kühne[32] empfiehlt Karbolmethylenblaulösung: 1,5 Methylenblau, 10 Alkohol abs., 100 5proz. Karbolsäure.

Die echten Beizen haben eine starke chemische Affinität, einerseits zum Substrat, andererseits aber auch zur Farbe und werden da angewandt, wo eine direkte Verankerung des Farbstoffs an das Substrat nicht erfolgen kann, oder eine säurefeste Echtheit der Färbung erzielt werden soll. Es handelt sich hierbei also um eine indirekte Verbindung der Farbe mit dem Gewebe vermittels der Beize. Die säurefeste Verbindung zwischen Beize und Farbstoff bezeichnet man als Lack. Bei der Verbindung des Farblacks mit dem Substrat findet keine Spaltung, wie bei der substantiven Färbung statt, sondern eine direkte Verankerung. Basische Farben erfordern zur Beizung saure Beizen und umgekehrt. Die Lackfärbung ist dann am echtesten, wenn man vermittels der Beize die natürliche Chromatophilie des Gewebes umkehrt (Inversion) und nun eine Farbe wirken lässt, die eine dem ursprünglichen Substrate gleichen Charakter hat; da auch die Beizen resp. Lacke elektiv auf die einzelnen Elemente des Subtrats wirken und ihre Verbindung mit diesen verschieden echt sind, so ist die Möglichkeit der Differenzierung gebeizter Präparate gegeben.

Eine beizende Wirkung neben der differenzierenden kommt einer großen Reihe von histologisch verwendeten Salzen zu, von denen das wichtigste das Jodkali ist. Sie wirken auf einzelne Teile des Substrats beizend, indem sie in diesen Tripelverbindungen von Gewebselementen Farbsalz und Entfärbungssalz bilden, während sie in andern Teilen eine Lockerung des Farbstoffes bewirken, die dessen nachheriges Ausspülen mit Alkohol erleichtert, oder nur einen locker am Gewebe haftenden Lack bilden. Das Jodjodkalium wurde von Gram[33] in die histologische Technik eingeführt. Der Unterschied gegenüber der gewöhnlichen Beizung besteht darin, dass hier das Beizen nach der Färbung und nicht vor derselben geschieht. Die Natur der Farbsalze ist für die Echtheit der Fär-

bung insofern wichtig, als z. B. Pararosaniline dauerhaftere Verbindungen mit dem Jod eingehen als die Rosaniline. Man verwendet daher zur Gramschen Färbung ausschließlich die Pararosaniline. Eine Reihe von Bakterien bilden mit Jodkali und dem Pararosanilinfarbstoff die erwähnte feste Verbindung, die durch Alkohol nicht auswaschbar ist, während andere Bakterien den Farbstoff nach der Jodbehandlung leicht an Alkohol abgeben. Erstere Bakterienarten bezeichnet man als solche, die sich nach Gram färben, letztere als solche, die sich nach Gram nicht färben. Zu den nach Gram färbbaren Bakterien gehört Rhinosklerom, Mäuseseptikämie-, Milzbrand-, Tuberkel-, Lepra-, Tetanus-, Diphtherie-, Schweinerotlaufbacillus, pyogene Streptokokken und Staphylokokken, Micrococcus tetragenus, Diplococcus pneumoniae und das Mycel des Actinomyces. Nach Gram nicht färbbar sind unter andern Thyphusbacillus, Bacterium coli, Rotz-, Cholera-, Hühnercholerabacillus, Kaninchenseptikämiebacillus, Bacillus pneumoniae (Friedländer), Influenzabacillus, Bacillus der Bubonenpest, des Rauschbrandes, des malignen Oedems, Gonococcus, Recurrensspirillum.

C. Die Färbung von Deckglaspräparaten und Gewebsschnitten.

Die Färbung und Differenzierung erfolgt nun nach den im Vorhergehenden dargelegten Prinzipien.

Von den dort genannten Farben, stellt man sich zunächst Lösungen in absolutem Alkohol her. Diese sind jedoch zur Färbung nicht geeignet, sondern sie dienen wegen ihrer guten Haltbarkeit nur als »Stammlösungen«. Wässrige konzentrierte Lösungen der meisten Farbstoffe zersetzen sich nämlich sehr leicht. Mit Hilfe der alkoholischen Lösungen stellt man sich die zum Färben zu verwendenden durch geeignete Verdünnung mit destilliertem Wasser her, etwa einen Teil Stammlösung auf 10 Teile Wasser.

α) Die einfache Färbung von Deckglaspräparaten und Schnitten.

I. Die einfache Färbung von Deckglaspräparaten.

Die zur einfachen Färbung gebräuchlichsten Farbstoffe sind das Methylenblau und das Fuchsin. Fuchsin liefert dauerhafte und sehr intensive Färbung; Methylenblaupräparate blassen mit der Zeit ab. Trotzdem findet Methylenblau ausgedehnte Verwendung, weil man gerade mit ihm, da es zarter als Fuchsin färbt, Details im Bakterienleib deutlich zur Anschauung bringt. Auch überfärbt Methylenblau weniger den Grund, weshalb es besonders für Präparate von Eiter, Gewebssaft und dergl. verwandt wird.

In alter, besonders aber in mit Alkali versetzter Methylenblaulösung bilden sich Zersetzungsprodukte, die zum Teil für die histologische Technik von hohem Interesse sind. Nocht[34] gelang es mit Chloroform aus alkalischen Methylenblaulösungen einen roten Farbstoff auszuziehen, den er »Rot aus Methylenblau« nannte. Er entsteht durch Oxydation aus Methylenblau.

Die Gegenwart dieses Farbstoffs ist für die Chromatinfärbung, die besonders für die Malariaparasiten von Interesse ist, wichtig. Nach Nocht bedarf es zum Zustandekommen dieser Farbenreaktion noch des reinen Methylenblaus und des Eosins, während neuere Untersuchungen von Michaelis[35] dem von Nocht sogenannten Rot aus Methylenblau dem »Methylenazur« allein die chromatinfärbende

Fähigkeit vindizieren. Das Eosin soll nur eine begünstigende Wirkung haben.

Nach Reuter[36] ist das wirksame Prinzip nicht der Methylenazur, sondern ein anderes nahestehendes Zersetzungsprodukt, das er »A-Methylenblau« nennt.

Zur Färbung von Deckglaspräparaten klemmt man das Deckglas mit der Schichtseite nach oben in eine Cornetsche Pinzette (Fig. 15) ein. Es sind das Pinzetten, die vermöge ihrer Federkraft selbstthätig die Deckgläser festhalten. Man übergießt nunmehr das Deckglas mit der Farblösung, spült diese nach genügend langer Einwirkung ($^1/_4$ bis 1 Minute genügt meistens) ab, trocknet das Präparat zwischen Fließpapier und bettet es als Dauerpräparat in Zedernöl oder Kanadabalsam ein. Man kann auch besonders bei längerer Färbedauer die Deckglaspräparate, statt sie in der Cornettschen Pinzette zu färben, für die angegebene Zeit mit der Schichtseite nach unten in ein Schälchen mit der betreffenden Farblösung einlegen.

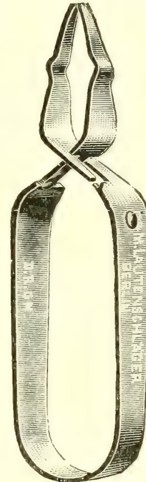


Fig. 15.

II. Einfache Färbung von Schnittpräparaten (Universalmethode) und Nachbehandlung der gefärbten Schnittpräparate im allgemeinen.

Da es sich bei Schnittpräparaten in jedem Falle um Darstellung verschiedener Elemente (Bakterien und Zellen) handelt, so schließt sich auch an die einfache Färbung stets eine Differenzierung an.

Ferner gestaltet sich das Einschließen der Schnitte in Zedernöl oder Balsam nach der Färbung etwas anders, als bei Deckglaspräparaten. Es sei dies Verfahren im voraus kurz besprochen. Da Oel resp. Balsam mit Wasser eine trübe Emulsion giebt, so müssen die Schnitte nach der Differenzierung, ehe sie eingeschlossen werden, vollständig vom Wasser befreit sein. Zu dem Zweck bringt man sie je 1 bis 3 Minuten nacheinander zuerst in 70prozentigen, dann in 96prozentigen und absoluten Alkohol. Bei manchen Methoden ist dies Verfahren nicht anwendbar, weil der Alkohol bekanntlich farbstoffentziehend wirkt. Kühne (l. c.) setzt, um diesen störenden Einfluss zu vermeiden, dem Alkohol eine geringe Menge des zur Färbung verwandten Farbstoffes zu. Für die bei der Alkoholbehandlung aus den Geweben diffundierenden Farbstoffpartikel treten dann andere in das Präparat ein.

Weigert[37] ließ den Alkohol ganz weg und ersetzte ihn durch Anilinöl. Unna[38] bringt speziell für Lepraschnitte das differenzierte Material in Wasser, aus dem es auf den Objektträger übertragen, mit Fließpapier abgetupft und dann über der Flamme vorsichtig getrocknet wird (Trockenmethode). Nach dem Entwässern werden die Präparate in Xylol aufgehellt und in Zedernöl oder Kanadabalsam eingeschlossen. Es gestaltet sich danach die Methode der einfachen Schnittfärbung (Universalmethode) folgendermaßen.

Methode von Löffler[27].

1. Färbung in alkoholischer Methylenblaulösung, 3—5 Minuten, oder in verdünnter Karbolfuchsinlösung, je nach der Verdünnung verschieden lange.
2. Differenzierung in Wasser oder $^1/_2$ proz. Essigsäure.

3. Entwässern in Alkohol.
4. Aufhellen in Xylol, Einschließen.

Methode von Kühne[32].

1. Färben in einer Lösung von
   1,5 Methylenblau.
   10 Alkohol absol.
   100 5proz. Karbolsäure.
2. Differenzierung mit 0,5proz. Salzsäure.
3. Abspülen in Lösung von Lithionkarbonat (6—8 Tropfen konz. wässriger Lösung auf 100 Wasser).
4. Wasserspülung.
5. Absoluter Alkohol, der mit Methylenblau leicht gefärbt ist, 1/2 Minute.
6. Anilinöl mit Methylenblau (violette Lösung), einige Minuten.
7. Anilinöl.
8. Terpentinöl, Xylol, Einschließen.

Methode von Nicolle.

a)

1. Färbung mit alkal. Methylenblaulösung.
2. Differenzierung in 1/2proz. Essigsäure.
3. 10proz. Tanninlösung einige Sekunden.
4. Wasserspülung, Entwässern, Aufhellen, Einschließen.

b)

1. Färbung in folgender Mischung:
   gesättigte alkoholische Thioninlösung 10,0
   1proz. Karbolsäure 100,0.
2. Wasserspülung, 1/2 bis 1 Minute.
3. Absoluter Alkohol, Aufhellen, Einschließen.

β) Spezielle Färbungsmethoden zur differenten Darstellung von Teilen des Bakteriums.

I. Methoden der Kapselfärbung.

Die Darstellung der Bakterienkapsel gelingt in der Regel nur bei Material, das dem Tierkörper entstammt. Boni[39] konnte allerdings auch bei Bakterien aus Kulturen Kapseln darstellen, wenn er statt des destillierten Wassers bei der Färbung Bouillon, Körperflüssigkeit oder eine Mischung von einem Hühnereiweiß, 50 gr Glycerin und einige Tropfen Formalin verwandte.

Methode von Johne[40].

1. Färbung mit erwärmter 2proz. wässriger Lösung von Methylviolett oder Gentianaviolett, 1—2 Minuten.
2. Wasserspülung.
3. Entfärbung in 1—2proz. Essigsäure, 10 Sekunden.
4. Wasserspülung.
5. Untersuchung in Wasser, nicht in Balsam!

Methode von Klett[41].

1. Färbung mit alkoholisch-wässriger Methylenblaulösung 1:10:100 unter Erwärmen bis zum Aufkochen.

2. Wasserspülung.
3. Färbung mit Fuchsinlösung von gleicher Konzentration wie die Methylenblaulösung, 5 Sekunden.
4. Wasserspülung etc.

Methode von FRIEDLÄNDER[42].

Für Deckglaspräparate.

1. Behandeln der fixierten Deckglaspräparate mit 1 proz. Essigsäure, 2 Minuten.
2. Abspülen, Trocknen.
3. Färbung mit Anilinwassergentianaviolettlösung, einige Sekunden.
4. Wasserspülung, Trocknen, Einschließen in Kanadabalsam.

Für Schnitte.

1. Färbung in folgender Lösung, 24 Stunden bei 37°:

konzentrierte alkoholische Gentianaviolettlösung	50,0
Eisessig	10,0
Aq. dest.	100,0.

2. Differenzierung in 1 proz. Essigsäure.
3. Wasserspülung, Entwässern etc.

Methode von RIBBERT[43].

Für Deckglaspräparate.

1. Färbung in einer in der Wärme gesättigten Lösung von Dahlia in: Wasser 100,0, Alkohol 50,0, Eisessig 12,5, einige Minuten.
2. Wasserspülung, Trocknen, Einschließen in Balsam.

Methode von VINCENT[44].

Für Deckglaspräparate von Blut.

1. Behandeln des Deckglaspräparates mit folgender Mischung (zur Entfernung des Hämoglobins):
   30,0 Glycerin,
   30,0 kalte, gesättigte Kochsalzlösung,
   6,0 5 proz. Karbolsäure, 1—2 Minuten.
2. Wasserspülung.
3. Färbung in Lösung von Karbolmethylenblau und 1—2 proz. wässriger Methylenblaulösung.
4. Wasserspülung, Untersuchung in Wasser.

Methode von NICOLLE.

1. Färbung in folgender Mischung:

Gesättigte alkoholische (95 proz.) Gentianaviolettlösung	10,0
1 proz. Karbolsäure	100,0.

2. Abspülen in absolutem Alkohol und $^1/_3$ vol. Aceton.
3. Wasserspülung, Trocknung, Einbettung.

Methode von KAUFMANN[45].

1. Vorfärbung mit LÖFFLERschem Methylenblau, mehrere Stunden unter öfterem Erhitzen oder im Brutschrank bei 35°.
2. Spülung in alkalisiertem Wasser (Zusatz von 1—2 Tropfen konzentrierter Lösung von Kali oder Natronlauge auf ein Uhrschälchen voll Wasser).

3. Trocknung.
4. Behandlung mit $^1/_2$proz. Silberlösung, 2 Minuten.
5. Spülung in dem unter 2. angegebenen alkalisierten Wasser.
6. Nachfärbung mit alkoholisch-wässriger Fuchsinlösung (1:20), 30 Sek.
7. Spülung mit alkalisiertem Wasser (cf. unter 2).
8. Trocknen etc.

Methode von OLT[46].

1. Färbung mit 2proz. wässriger, heiß bereiteter und filtrierter Safraninlösung unter mehrmaligem Erhitzen, $^1/_2$—1 Minute.

2. Wasserspülung und Untersuchung in Wasser (Kapsel färbt sich quittengelb, Bakterienleib rotbraun).

II. Methoden der Sporenfärbung.

Methode von BUCHNER[47].

1. Behandeln des fixierten Deckglases mit konz. Schwefelsäure, 30 Sekunden.

2. Nachfärben mit Karbolfuchsin. (Nur die Sporen färben sich.)

Methode von HAUSER[48].

1. Färbung mit wässriger Fuchsinlösung, indem das mit der Farblösung bedeckte Präparat 40—50mal durch die Flamme gezogen wird event. unter Erneuerung der verdampfenden Farblösung.
2. Entfärbung in 25proz. Schwefelsäure.
3. Wasserspülung.
4. Nachfärben mit wässriger Methylenblaulösung.

Methode von FIOCCA[49].

1. Färbung der Präparate 3—15 Minuten in einer Lösung von 20 ccm 10prozentigem Ammoniak und 10—20 Tropfen alkoholischer Anilinfarbstofflösung.
2. Differenzierung in Schwefelsäure.
3. Wasserspülung.
4. Gegenfärbung mit verdünnter wässriger Anilinfarbstofflösung.

Methode von MÖLLER[50].

1. Behandeln des fixierten Deckglases mit Chloroform, 2 Minuten. (Unter der Chloroformeinwirkung lösen sich eventuell im Präparat vorhandene Fetttropfen, die durch ihre Färbung Sporen vortäuschen können.)
2. Wasserspülung.
3. 5proz. Chromsäure, $1^1/_2$—2 Minuten.
4. Wasserspülung.
5. Färbung mit wässriger Karbolfuchsinlösung unter Erwärmen, 1 Minute.
6. Entfärbung in 5proz. Schwefelsäure, 5 Sekunden.
7. Wasserspülung.
8. Nachfärben mit wässriger Lösung von Methylenblau, $^1/_2$ Minute.
9. Wasserspülung, Trocknen, Einschließen in Kanadabalsam.

Methode von KLEIN[20].

Ausgehend von der Vorstellung, dass die Farben besser vor der Fixation eindringen, färbte KLEIN sporenhaltiges Material vor der Fixation nach folgender Methode:

1. Zusatz eines gleichen Quantums Karbolfuchsinlösung zu einer Emulsion des sporenhaltigen Materials in Kochsalzlösung. Färbung 6 Minuten unter schwachem Erwärmen.
2. Aufstreichen auf Deckgläser, Lufttrocknung und Fixierung in der Flamme.
3. Entfärbung in 1prozentiger Schwefelsäure, 1—2 Sekunden.
4. Wasserspülung.
5. Nachfärben mit verdünnter Methylenblaulösung, 3—4 Minuten.

Nach dem Prinzip der Färbung vor der Fixation lassen sich übrigens auch gewöhnliche Bakterien behandeln.

Auch das Löfflersche Verfahren zur Darstellung der Geißeln (s. u.) kann zur Sporenfärbung verwandt werden.

III. Methoden der Geifselfärbung.

Zur Färbung eignen sich am besten junge, auf nicht zu alten Nährböden gewachsene Agarkulturen. Notwendige Vorbedingungen für das Gelingen der Präparate sind ferner: Herstellung einer stark verdünnten Emulsion und Ausstreichen auf absolut reinen vor allem fettfreiem Deckgläsern.

Methode von Löffler[51].

1. Beizen mit folgender Mischung unter leichter Erwärmung, $^1/_2$ bis 1 Minute:

20proz. wässrige Tanninlösung (in der Hitze bereitet)	100,0,
Kaltgesättigte Ferrosulfatlösung	50,0,
Alkoholische resp. wässrige Fuchsinlösung	10,0.

2. Gründliche Entfernung der Beize durch Wasserspülung.
3. Abspülen mit Alkohol.
4. Färbung mit erwärmter Anilinwasserfuchsinlösung, die durch Zusatz von Natronlauge im Zustand der Schwebefällung sich befindet.
5. Wasserspülung, Trocknung, Einbettung.

Die Lösung in dem für die Beize angegebenen Rezept ist nicht für alle Bakterienarten geeignet, sie benötigt vielmehr in der Regel noch einen je nach der zu färbenden Bakterienart verschiedenen Zusatz von Säure resp. Alkali.

Methode von Bunge[52].

Dieselbe stellt eine Modifikation der Löfflerschen Methode dar.

1. Beizen mit folgender Mischung unter Erwärmen, 1—5 Minuten.

75 konz. wässr. Tanninlösung,
25 5proz. Lösung von Liquor ferri sesquichlorati,
10 konz. wässr. Fuchsinlösung.

Die Beize ist erst einige Tage nach der Bereitung gebrauchsfähig und wird vor dem Gebrauch bis zur rotbraunen Färbung mit Wasserstoffsuperoxyd versetzt.

2. Wasserspülung.
3. Färbung mit erwärmter Karbolgentianaviolettlösung.
4. Wasserspülen u. s. w.

Methode von van Ermengem[53].

1. Beizen mit folgender Mischung 5 Minuten unter Erwärmen oder $^1/_2$ Stunde in der Kälte:

60 ccm 20% Tanninlösung,
30 ccm 2% Osmiumsäure,
4—5 Tropfen Eisessig.

2. Wasserspülung.
3. Alkoholspülung.
4. Eintauchen in 0,5—1% Lösung von Argentum nitricum, 1—3 Sek.
5. Abspülen in folgender Lösung für einige Sekunden:

Acid. gallic.	5,0,
Acid. tannic.	3,0,
Natr. acetic.	10,0,
Aqu. dest.	350,0.

6. Behandeln mit der unter 4. erwähnten Silberlösung unter häufigem Hin- und Herbewegen des Präparates bis die Lösung sich schwärzt.
7. Wasserspülen, Trocknen u. s. w.

Stephensen[54] verwendet bei der van Ermengemschen Geißelfärbung statt Silberlösung eine 2prozentige Larginlösung mit gutem Erfolg.

Methode von Welcke[55].

1. Fixieren der sorgfältig ausgestrichenen lufttrockenen Präparate in der Flamme.
2. 20 Minuten kalt beizen mit Löfflers oder Bunges Beize.
3. Wasserspülung.
4. Behandlung mit Silberoxydammoniaklösung unter Erwärmen bis zur Dampfbildung und Bräunung des Präparates.
5. Wasserspülung.
6. Eintauchen in 1proz. Sublimatlösung, 15 Sek. Wasserspülung.
7. Behandlung mit Silberoxydammoniaklösung bis zur leichten Bräunung des Präparates. Wasserspülung.
8. Behandlung mit Rodinal- oder Metolentwickler 15 Sek. Wasserspülung. Trocknung.

Bei leicht darzustellenden Arten kann direkt nach der Sublimateinwirkung die Entwicklung erfolgen.

Methode von Zettnow[56].

1. Beizen der Deckglaspräparate unter Erwärmen auf einer Metallplatte (80°) im Blockschälchen in einer Lösung, die folgendermaßen bereitet wird:

Zu einer 5 proz. leicht erwärmten Tanninlösung wird soviel von einer Brechweinsteinlösung zugesetzt, bis ein dauernder Niederschlag entsteht. Danach Filtration.

2. Behandeln mit folgender Silberlösung unter Erwärmen:

Verdünnung einer gesättigten Lösung von Silbersulfat (aus Silbernitrat durch Zusatz von Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat dargestellt) zur Hälfte mit Wasser und Zusatz einer 30proz. Lösung von Aethylamin bis zur völligen Lösung eines anfänglich aufgetretenen Niederschlags. Abermalige Hinzufügung von Silbersulfat bis zur beginnenden Niederschlagsbildung.

3. Wasserspülung.
4. Verstärken mit einer Lösung von aurum chloratum neutrale 1:2000 oder mit Sublimat 1:100.
5. Wasserspülung.

6. Behandeln des Deckglases mit einer Mischung von 2 Tropfen 2% Sodalösung und 1—2 Tropfen einer Lösung von 1 gr Pyrogallol in 20 ccm Alkohol + 2 Tropfen Eisessig.

7. Wasserspülung u. s. w.

Statt durch die Silberlösung (cfr. unter 2) lassen sich die Bakterien auch mittels Gold wie folgt sichtbar machen:

Behandlung des gebeizten Präparats mit Aurum chloratum neutrale 1 : 2000 unter Erwärmung bis zur Dampfbildung.

Verstärken mit einer Mischung von 1 Tropfen einer 1proz. Silbernitratlösung + 4 Tropfen folgender Lösung:

Wasser	150,0
Zitronensäure	2,0
Pyrogallol	0,5

Zusatz von etwas Thymol gegen Schimmelbildung.
Die Mischung soll 2mal nacheinander je eine Minute einwirken.

Methode von PEPPLER[57].

1. Beizen mit folgender Mischung (4—6 Tage alt), 1—5 Minuten:

20 gr Tannin, } in der Wärme gelöst,
80 ccm Wasser, }

Nach dem Erkalten Zusatz von 15 ccm 2,5proz. Chromsäure.

2. Wasserspülung.
3. Färbung mit Anilinfarbstofflösung (10 ccm konz. Alkohol, Farblösung, 2,5 Acid. carbolic. ad 100 Wasser), 2 Minuten.
4. Wasserspülung.
(5. Nachbehandlung mit Jodjodkaliumlösung, 1 Minute.)
6. Wasserspülung u. s. w.

Methode von SMITH[58].

1. Beizen mit folgender Lösung unter Erwärmen bis zur Dampfbildung, 3 Minuten lang:

Heiße, gesättigte Lösung von Sublimat wird mit Ammoniakalaun im Ueberschuss versetzt. Zu 10 ccm dieser Flüssigkeit Zusatz von 10 ccm einer frisch bereiteten 10proz. Tanninlösung und 5 ccm Karbolfuchsin. Filtrieren.

2. Wasserspülung.
3. Färben 3—4 Minuten unter Erhitzen mit folgender Mischung: 10 ccm gesättigte Ammoniakalaunlösung, 1 ccm alkoholische Gentianaviolettlösung.
4. Wasserspülung u. s. w..

IV. Färbung der Babes-Ernstschen Körperchen.[59] [59a]

Methode von M. NEISSER[59b].

1. Färben mit folgender Lösung 1—3 Sekunden (oder länger):

1 gr Methylenblau,
20 ccm Alcohol abs.
50 Eisessig ad 1000 Wasser.

2. Wasserspülung.
3. Nachfärben mit Vesuvin (2proz. wässr. Lösung), 3—5 Sekunden.
4. Wasserspülung u. s. w.

Methode von Piorkowski[60].

1. Färben mit alkalischer Methylenblaulösung unter leichtem Erwärmen, ½—1 Minute.
2. Entfärben mit 3 proz. salzsaurem Alkohol, 5 Sekunden.
(3. Nachfärben mit 1proz. wässriger Eosinlösung.)
4. Wasserspülen u. s. w.

V. Färbung des Chromatins nach Romanowsky.

Ueber das das Chromatin färbende Prinzip bei der Romanowskyschen Färbung, vergl. die Ausführungen S. 420. Hier seien nur die gebräuchlichsten Modifikationen des Romanowskyschen[61] Verfahrens angeführt.

Methode von Ziemann[62].

1. Färbung der Präparate in folgender Mischung, 30—40 Minuten:
   1 Teil 1proz. Lösung von Methylenblau med. pur. Höchst,
   6 Teile 0,1proz. Eosinlösung. AG oder BA Höchst.

Durch Zusatz von 2—4 Teilen Borax zur Methylenblaulösung wird deren Wirksamkeit erhöht. Man nimmt alsdann zur Mischung 4 Teile Eosinlösung. Färbedauer in diesem Fall 8—10 Minuten.

2. Event. Differenzierung mit dünner Eosin- bez. Methylenblaulösung.
3. Wasserspülung u. s. w.

Methode von Nocht[34].

Färbung in folgender Mischung, 5—10 Minuten:

Eine aus 1% Methylenblau und ½% Soda hergestellte Farblösung wird einige Tage bei 50—60° gehalten. Dieselbe wird dann erkaltet tropfenweise zu einer Mischung von 2—3 Tropfen 1proz. Eosinlösung + 1—2 ccm Wasser zugesetzt, bis der Eosinton verschwunden ist.

Methode von Zettnow[63].

1. Färbung der Präparate in folgender Mischung, 2—5 Minuten:

2 Teile einer Mischung von 50 ccm 1proz. Methylenblaulösung (pur. med. Höchst), 3 ccm 5proz. Sodalösung und 0,5 ccm 10proz. alkohol. Thymollösung. 1 Teil 10proz. Eosinlösung B. Höchst.

2. Event. Differenzierung mit 0,5proz. schwach essigsaurer Methylenblaulösung oder 0,2proz. Eosinlösung.
3. Wasserspülung u. s. w.

Methode von Michaelis[35].

Michaelis färbt ähnlich wie bei der älteren Nochtschen Methode die Präparate ¼ Stunde lang in folgender Mischung: Lösung von 2 g Methylenblau med. (Höchst) in 200 Wasser wird mit 10 ccm einer Normalnatronlauge versetzt. Zusatz von 5 Teile Eosinlösung 1 : 1000 zu einem Teil dieser Lösung.

Methode von Reuter[36].

Färbung der in Alkohol oder Alkoholäther fixierten Präparate. 20 bis 30 Minuten für frische Ausstriche, 3—4 Stunden für ältere in folgender Farbstofflösung:

Wässrige Lösung von 1% Methylenblau pur. Höchst und 0,5% Natriumbikarbonat wird 2—3 Tage bei einer Temperatur von 40—60° C.

gehalten, bis zum Auftreten der NOCHTschen Rotreaktion. Nach dem Erkalten Filtration, Ausfällung mit gesättigter wässeriger Eosinlösung und Zusatz von etwas Eosin im Ueberschuss. Absaugen des Niederschlages mit Saugfilter; Auswaschen des Rückstandes mit destilliertem Wasser; Trocknen im Exsiccator oder Thermostaten. Von diesem Farbstoffe wird eine gesättigte alkoholische Stammlösung bereitet (etwa 0,2 Farbstoff auf 100 Alkohol) und mit 2% Anilinöl versetzt. Mit Hilfe der alkoholischen Stammlösung erfolgt die Bereitung der zur Färbung zu verwendenden, wässrigen Lösung (1—2 Tropfen auf 1 ccm destillierten Wassers).

γ) Die Gramsche[33] Methode.

I. Für Ausstrichpräparate.

1. Färbung mit Anilinwassergentianaviolettlösung oder 2 proz. Karbolwassergentianaviolettlösung unter Erwärmen, 2 Minuten.
2. Behandeln mit folgender Lösung (LUGOLsche Lösung), 1—2 Minuten:

Jod	1,0,
Jodkalium	2,0,
Aq. dest.	300,0.

3. Entfärben in Alkohol, 10 Sekunden.
4. Nachfärben mit wässriger Anilinfarbstofflösung.
5. Wasserspülung.

II. Für Schnitte.

1. Färbung in Anilinwassergentianaviolettlösung, 5—30 Minuten.
2. Behandeln mit LUGOLscher Lösung, 1—2 Minuten.
3. Differenzierung in Alkohol bis der Schnitt nahezu farblos erscheint.
4. Wasserspülung.
5. Nachfärbung mit Pikrokarmin- oder Vesuvinlösung.

Rezept der Pikrokarminlösung:

Karmin	1,0,
Aq. dest.	50,0,
Ammoniak	1,0.

Pikrinsäurezusatz, bis sich ein Niederschlag bildet; dieser wird in etwas Ammoniak gelöst. Zusatz einiger Tropfen Karbolsäure zur Lösung.

6. Abspülung in 60% Alkohol.
7. Entwässern, Aufhellen, Einschließen.

An Stelle der Nachfärbung (5) kann eine Vorfärbung mit den betreffenden Farbstoffen treten.

Modifikation von KUTSCHER[64].

KUTSCHER färbt, statt mit Anilinwassergentianaviolettlösung, allein mit Anilinwassergentianaviolettlösung, Alkohol und 5 proz. Karbolsäure zu gleichen Teilen 10—15 Minuten lang.

Modifikation von GÜNTHER[21].

GÜNTHER entfärbt 10 Sekunden mit salzsaurem Alkohol, dann mit Alkohol, bis das Präparat farblos erscheint.

Modifikation von Unna[38].

Unna verwandte statt der Jodjodkalilösung, die häufig Niederschläge verursacht, Jod in statu nascendi, das er durch Mischung einer 5proz. Jodkalilösung mit Wasserstoffsuperoxyd erzeugt.

Modifikation von Nicolle[65].

I. Für Ausstrichpräparate.

1. Färben mit folgender Lösung unter Erwärmen, 1—5 Minuten.
   10,0 ccm gesättigte alkoholische Gentianaviolettlösung,
   100,0 ccm 1proz. Karbolwasser.
2. Jodjodkalium, 4—6 Sekunden.
3. Entfärben in 3 Teilen Alc. abs. und 1 Teil Aceton.
4. Nachfärben u. s. w.

II. Für Schnitte.

1. Vorfärbung mit alkoholischer Orthscher Karminlösung (5 Teile Orthsches Karmin, 1 Teil 95proz. Alkohol).
2. Färbung mit der vorher unter 1 beschriebenen Lösung.
3. Jodjodkalium, 4—6 Sekunden.
4. Differenzierung mit absolutem Alkohol und $^1/_3$ Volumprozent Aceton.
5. Behandlung mit 95% Alkohol und Pikrinsäurezusatz bis zur Gelbgrünfärbung, 1—5 Sekunden.
6. Entwässern mit absolutem Alkohol, Aufhellen, Einschließen.

Modifikation nach Weigert-Kühne[66] (für Schnitte).

1. Vorfärben mit Lithionkarminlösung — Karmin 2,5 bis 5 ad 100 gesättigt. wässr. Lösung von Lithionkarbonat — $^1/_2$ Stunde.
2. Differenzierung in Alkohol oder salzsaurem Alkohol.
3. Wasserspülung.
4. Behandlung mit Kristallviolettlösung (konzentrierte Lösung verdünnt mit Wasser, dem einige Tropfen Salzsäure zugesetzt sind, im Verhältnis 1 : 10) 5—15 Minuten.
5. Abspülung mit Wasser oder 0,6% Kochsalzlösung.
6. Trocknen des Schnittes auf Spatel oder Objektträger mit Fließpapier.
7. Behandlung mit Jodjodkaliumlösung 1—2 Minuten.
8. Abtrocknen mit Fließpapier.
9. Entfärbung mit Anilinöl, bis es keine Farbe mehr entzieht.
10. Xylol.
11. Einschließen.

Methode von Claudius[67] für Ausstrichpräparate und Schnitte.

Sie entspricht der Methode von Gram. Der Pararosanalinfarbstoff bildet mit der Pikrinsäure einen Niederschlag, der von gewissen Bakterienarten sehr festgehalten wird.

1. Färbung in 1proz. wässr. Methylviolettlösung 1 Minute.
2. Wasserspülung, Trocknung mit Fließpapier.
3. Spülung in halbgesättigter wässriger Pikrinsäurelösung, 1 Minute.
4. Wasserspülung, Trocknung mit Fließpapier.
5. Entfärbung in Chloroform oder Nelkenöl.
6. Trocknen mit Fließpapier, Einbetten.

Es färben sich alle nach Gram färbbaren Bakterien, ferner der Bacillus des malignen Oedems und des Rauschbrands.

δ) Methoden zum Nachweis des Actinomyces und anderer Strahlenpilze in Schnitten.

Neben dem GRAMschen Verfahren sind am gebräuchlichsten:

Methode von BOSTRÖM[68].

1. Färbung in Anilinwassergentianaviolettlösung.
2. Uebertragen direkt in WEIGERTsche Pikrokarminlösung.
3. Wasserspülung.
4. Alkoholbehandlung, bis die Schnitte rotgelb sind.
5. Aufhellen, Einschließen.

Methode von ISRAEL[69].

1. Färbung in konzentrierter Lösung von Orceïn in essigsaurem Wasser, mehrere Stunden.
2. Wasserspülung.
3. Behandlung mit absolutem Alkohol, einige Sekunden.
4. Trocknen, Einschließen.

Methode von WEIGERT[69 1].

1. Färbung 1 Stunde in dunkelroter Lösung von Orseille in:

Alcohol absol.	20,0
Acid. acetic.	5,0
Aq. dest.	40,0

2. Waschung in Alkohol.
3. Färbung in 1proz. wässriger Gentianaviolettlösung.
4. Entwässern in 60% Alkohol, Aufhellen, Einschließen.

ε) Spezifische Bakterienfärbungsmethoden.

Färbung der säurefesten Bakterien (Tuberkelbazillen u. s. w.).

I. In Ausstrichpräparaten.

Methode von EHRLICH[28].

1. Färbung in Anilinwasserfuchsinlösung (oder Anilinwassergentianaviolettlösung) unter Erwärmen, 3—5 Minuten.
2. Entfärbung in 35proz. Salpetersäure, $^1/_4$—1 Minute.
3. Behandeln mit 60% Alkohol, bis keine Farbwolken mehr aufsteigen.
4. Nachfärbung mit wässr. Methylenblau- resp. Bismarckbraunlösung.

Methode von ZIEHL-NEELSEN[30 70].

1. Färbung mit Karbolfuchsin unter Erwärmen bis zur Dampfbildung 2 Minuten. Rezept der Karbolfuchsinlösung:

Acid. carbol. cyst.	5,0
Alkohol	10,0
Fuchsin	1,0
Aq. dest.	100,0

2. Entfärbung in 20% Salpetersäure 5 Sekunden.
3. Entfärbung in 60% Alkohol, bis das Präparat farblos erscheint.
4. Nachfärbung mit wässriger Methylenblaulösung.
5. Wasserspülung u. s. w.

Methode von Fränkel-Gabbet[71].

1. wie bei der vorigen Methode.

2. Entfärbung und Gegenfärbung gleichzeitig mit einer gesättigten Lösung von Methylenblau in:

Alkohol	50
Schwefelsäure	25
Aqua dest.	100

Methode von Czaplewsky[72].

Czaplewsky verwandte statt der Mineralsäure einen sauren Farbstoff, Fluorescein, um eine Entfärbung einzelner Tuberkelbazillen durch die stärker wirkende Mineralsäure zu vermeiden.

1. Färbung mit erwärmtem Karbolfuchsin.

2. Ohne Wasserspülung einige Sekunden eintauchen in eine Lösung von

Fluorescein (Grübler)	1,0	2 Tage lang stehen lassen,
Alkohol	100	vom Bodensatz abgießen,

mit Methylenblau 5,0, einen Tag stehen lassen, vom Bodensatz abgießen.

3. Eintauchen 10 bis 12mal in eine Lösung von Methylenblau 5,0, Alkohol 100, Wasserspülung.

Methode von Weichselbaum[73].

1. Färbung in Karbolfuchsin unter Erwärmen (2—3 Minuten.
2. Wasserspülung.
3. Nachfärbung mit alkoholischer Methylenblaulösung.
4. Wasserspülung u. s. w.

Weitere Modifikationen bei der Färbung der säurefesten Bakterien.

Müller[74] ersetzte, da bei der Säurebehandlung der Tuberkelbazillen ein Entfärbungsverlust eintritt, die Säure durch Kaliumperkarbonat ($K_2C_2O_6$). Viertelstündige Einwirkung. Statt der Kaliumperkarbonatlösung verwandte er auch alkalische Wasserstoffsuperoxydlösung. Einwirkung einige Minuten.

Rondelli und Buskalioni empfehlen zur Entfärbung der Tuberkelbazillen Eau de Javelle. Dauer der Entfärbung 2—3 Minuten.

Dorset[74a] gelang eine spezifische Färbung des Tuberkelbacillus mit Sudan 3, einem Fettfarbstoff.

II. In Schnitten.

Die Methode zum Nachweis von Tuberkelbazillen in Schnitten entspricht ganz der für Deckgläschen gebräuchlichen, natürlich unter Berücksichtigung der für Schnittpräparate im allgemeinen giltigen Prinzipien. Dauer der Fuchsinfärbung mindestens 1/2 Stunde.

Differential-diagnostische Färbung der Leprabazillen nach Baumgarten[75].

1. Färbung in sehr verdünnter alkoholischer Fuchsinlösung 5 Minuten.

2. Entfärbung in einer Mischung von Alkohol 10, Salpetersäure 1: 20 Sekunden.

3. Wasserspülung.

4. Nachfärbung mit Methylenblau. Der Tuberkelbacillus ist schwerer färbbar als der Lepraerreger und bleibt bei dieser Methode noch ungefärbt.

ζ) Die vitale Färbung.

Eine Methode, die in gewissem Sinne die Mitte einnimmt zwischen der Betrachtung der Bakterien in hängenden Tropfen und dem fixierten Präparat, ist die Methode der vitalen Färbung. NAKANISHI[76] führt sie in folgender Weise aus: Er bestreicht gut gereinigte Objektträger mit einer in der Wärme gesättigten, wässrigen Methylenblaulösung (BB Höchst) und wischt sie wieder ab, bis das Glas eine himmelblaue Farbe angenommen hat oder er übergießt den Objektträger mit siedendheißer Methylenblaulösung und wischt ihn nach dem Trocknen mit einem Tuch ab, bis der gewünschte Farbenton erreicht ist. Er bringt dann Tröpfchen von einer Bakterienemulsion auf Deckgläser und legt sie auf den gefärbten Objektträger. Alle Bakterien nehmen nach dieser Methode die Farbe sehr gut an, sogar säurefeste. Da die verschiedenen Elemente des Bakterienleibes sich verschieden schnell und in verschiedenem Intensitätsgrad tingieren, so treten Details der Bakterienstruktur deutlich zu Tage. Täuschungen durch Kunstprodukte sind bei dieser schonenden Methode zu dem weit weniger zu befürchten als bei dem gewöhnlichen Färbeverfahren mit der voraufgehenden eingreifenden Fixation.

Die Methode dürfte daher berufen sein, die in vielen Punkten noch dunklen Strukturverhältnisse des Bakterienkörpers zu klären. Man kann auf diese Weise die Bakterien lebend färben, doch ist es in vielen Fällen zweckmäßiger, sie vorher mit Formalindämpfen abzutöten.

Färbung der Gonokokken im lebenden Zustand erreichte UHMA[77] auf die Weise, dass er auf dem Objektträger $1/2$ bis 1 prozentige alkoholische Lösung auftrocknen ließ und ein mit einem Eitertropfen beschicktes Deckgläschen auflegte. PLATO[78] verfuhr so, dass er einen Tropfen des zu untersuchenden Eiters mit einer Oese einer Neutralrotlösung (1 ccm einer kalten, gesättigten, wässrigen Neutralrotlösung auf 100 physiologischer Kochsalzlösung) mischte. Untersuchung im hängenden Tropfen. Die Gonokokken färben sich leuchtend rot und treten deutlich in den wenig oder gar nicht gefärbten Zellen hervor.

Litteratur.

Darstellungen der bakteriologischen Methoden finden sich in folgenden Bakteriologischen Hand- und Lehrbüchern.

1. Deutsche Litteratur:

ABEL, Taschenbuch für den bakteriologischen Praktikanten. Würzburg 1901. — BAUMGARTEN, Lehrbuch der pathologischen Mykologie. Braunschweig 1890. — C. FLÜGGE, Die Mikroorganismen. Leipzig 1896. — C. FRÄNKEL, Grundriss der Bakterienkunde. Berlin 1890. — C. GÜNTHER, Einführung in das Studium der Bakteriologie. Leipzig 1902. — L. HEIM, Lehrbuch der bakteriolog. Untersuchung u. Diagnostik. Stuttgart 1894. — F. HUEPPE, Die Methoden der Bakterienforschung. Wiesbaden 1891. — Ders., Naturwissenschaftliche Einführung in die Bakteriologie. Wiesbaden 1896.

2. Englische Litteratur:

EDGAR CROOKSHANK, Bacteriology and Infective Deseases. London 1896. — KANTHACK & DRYSDALE, Practical Bacteriology. London 1895. — E. KLEIN, Microorganisms and Disease. London 1896. — G. STERNBERG, A Manual of Bacteriology. New York 1893. — STEVENSON & MURPHY, System of Hygiene. London 1892—1894. — G. S. WOODHEAD, Bacteria and their Products. London 1891. — Woodhead and Hace »Pathological Mycology«. I. Methods. 1886.

3. Französische Litteratur:

A. Besson, Technique microbiologique et sérotherapeutique. Paris 1898. — Salomonsen, Technique Élémentaire de Bactériologie. (Aus dem Dänischen übersetzt.) Paris 1891. — Thoinot & Masselin, Précis de microbie. Paris 1896. — Wurtz, Précis de bactériologie clinique. Paris 1895.

Spezialwerke über das Mikroskop.

S. Czapski, Theorie der optischen Instrumente nach Abbé. Breslau 1893. — L. Dippel, Das Mikroskop und seine Anwendung. I. Teil: Handbuch der allgemeinen Mikroskopie. Braunschweig 1898. — Hager-Mez, Das Mikroskop und seine Anwendung. Berlin 1899. — Wilhelm Kaiser, Die Technik des modernen Mikroskopes. Wien 1901. — R. J. Petri, Das Mikroskop. Berlin 1896. — A. Zimmermann, Das Mikroskop. Leipzig und Wien 1895.

Werke über histologische Technik.

Behrens, Kossel & Schiefferdecker, Die Gewebe des menschlichen Körpers. Braunschweig 1889. — A. Böhm & M. Davidoff, Lehrbuch der Histologie des Menschen einschließlich der mikroskopischen Technik. 2. Aufl. Wiesbaden 1898. — Friedländer, Mikroskopische Technik, herausgeg. v. Eberth, 6. Aufl., Berlin 1900. — v. Kahlden, Technik der histologischen Untersuchung pathologisch-anatomischer Präparate. Jena 1898. — Kühne, Praktische Anleitung zum mikroskopischen Nachweis der Bakterien im tierischen Gewebe. Leipzig 1888. — A. B. Lee & P. Mayer, Grundzüge der mikroskopischen Technik für Zoologen und Anatomen. Berlin 1898. — A. Pappenheim, Grundriss der Farbchemie. Berlin 1901. — G. Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. Leipzig 1897. — Ph. Stöhr, Lehrbuch der Histologie. Jena 1898.

Litteratur zum I. Kapitel.

[1] Stephenson, Journ. of the Mikrosk. Soc., 1878. — [2] Abbé, Sitzber. d. Med.-Naturw. Gesellschaft zu Jena, 10. Januar 1879. — [3] R. Koch, Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen, 1877. — Ders., Untersuch. über die Aetiologie der Wundinfektionskrankh. Leipzig 1878. — [4] Abel, Ztschr. f. wissensch. Mikrosk., Bd. 12, 1894. — [5] P. Schimenz, Die neuen Zeichenokulare von Leitz. Ebd., Bd. 12, 1895. — [6] M. Schultze, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 1, 1865; Bd. 9, 1873. — [7] L. Pfeiffer, Die Protozoen als Krankheitserreger. 1890. — [8] Stein, Centr. f. wiss. Mikrosk., 1884. — [9] R. Kraus, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898. — [10] L. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1887, Bd. 2. — [11] Friedrich, Mitt. Kais. Gesundh., Bd. 8. — [12] Nutall, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 27, 1900. — [13] F. Plehn, Zeitschr. f. wiss. Mikr., Bd. 8. 1890. — [14] R. Pfeiffer, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 27, 1900. — [15] Nikoforoff, Wratsch, 1887. Ref. Zeitschr. f. wissensch. Mikrokopie, Bd. V, 1888. — [16] A. Neisser, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 1889. — [17] Miller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 1894. — [18] R. Koch, Mitt. Kais. Gesundh., 1881, Bd. 1; 1884, Bd. 2. — Ders., Berliner klin. Wochenschrift, 1882. — [19] Hehewerth, Arch. f. Hyg., Bd. 39. — [20] Klein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899. — [21] Günther, Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 22, 1887. — [22] Kühne, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 12, 1892. — [23] F. Blochmann, Ztschr. f. wissensch. Mikr., Bd. I, 1884. — [23a] P. Schiefferdecker, Arch. Anat. u. Phys. Anat., Abt. I, 1882. — [24] C. Weigert, Sitzungsber. der schlesisch. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur, 10. Dez. 1875. — [25] P. Ehrlich, Z. f. klin. Med., Bd. 1, 1880. — [26] Pappenheim, Grundriss d. Farbchemie, Berlin 1901. — [27] Löffler, Mitt. Kais. Gesundh., Bd. 2, 1884. — [28] P. Ehrlich, D. med. Woch., 1882. — Ders., Farbenanalytische Untersuch. zur Histologie u. Klinik des Blutes. I. Teil, 1891. — [29] London, Arch. des Sciences biol., Bd. 6. — [30] Ziehl, D. med. Woch, 1882. — [31] Czaplewsky, Hyg. Rundsch., Bd. 4, 1894. — [32] Kühne, Praktische Anleitung zum mikroskopischen Nachweis der Bakterien im tierischen Gewebe, 1888. — Ders., Fortschr. d. Med., Bd. 6, 1888. — [33] Gram, Fortschr. Med., 1884, Bd. 2. — [34] Nocht, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24, 1898 u. Bd. 25, 1899. — [35] L. Michaelis, ebd., Abt. I, Bd. 29, 1901. — [36] Reuter, ebd., Abt. I., Bd. 30, 1901. — [37] Weigert, Fortschr. Med., Bd. 5, 1887. — [38] Unna, Centralbl. f. Bakt., Bd. 3, 1888. — [39] Boni, Münch. med. Wochenschr., 1900. — [40] Johne, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1894. — [41] Klett, Inaug.-Diss., Gießen 1894. — [42] Friedländer, Fortschr. der Med., Bd. 3, 1885. — [43] Ribbert, Deutsche med. Woch.,

1885. — [44] M. H. Vincent, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 16, 1894. — [45] Kaufmann, Hyg. Rundsch., Bd. 8, 1898. — [46] Olt, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1899, Nr. 1. — [47] Buchner, Aerztliches Intellig.-Bl., 1884. — [48] Hauser, Münch. med. Wochenschr., 1887, Nr. 34. — [49] Fiocca, Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 14. — [50] Möller, ebd., Bd. 10, 1891. — [51] Löffler, ebd., Abt. I, Bd. 6, 1889 und Bd. 7, 1890. — [52] Bunge, Fortschr. Med., 1894. — [53] van Ermengem, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 15, 1894. — [54] Stephensen, Lancet 1889. — [55] Welcke, Arch. f. klin. Chirurgie, 1899, Bd. 59. — [56] Zettnow, Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, 1899. — [57] Peppler, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901. — [58] Smith, Brit. med. Journ., 1901. — [59] Babes, Virch. Arch., 1887. — [59a] Ernst, Zeitschr. f. Hyg. u. Infek., Bd. 4, 1888. — [59b] M. Neisser, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 1897. — [60] Piorkowsky, Centr. f. Bakt., Abt. I., Bd. 29, 1901. — [61] Romanowsky, Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. Deutsch von P. Werner. Petersburg 1891. — [62] Ziemann, Centr. f. Bakt., Bd. 24, 1898. — [63] Zettnow, Z. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, 1899. — [64] Kutscher, ebd., Bd. 18, 1894. — [65] Nicolle, Ann. Pasteur, Bd. 9, 1895. — [66] C. Weigert, Fortschr. Med., Bd. 5, 1887. — [67] Claudius, Ann. Pasteur, Bd. 11, 1897. — [68] Boström, Zieglers Beiträge, Bd. 9. — Ders., 4. Kongress f. innere Medizin, Wiesbaden 1884. — [69] Israel, Virchows Arch., Bd. 105. — [69a] C. Weigert, Virchows Archiv, Bd. 84, 1881. — [70] Neelsen, Deutsche med. Wochenschr., 1883. — [71] Fränkel, Berl. klin. Wochenschr., 1884. — [72] Czaplewsky, Die Untersuchung d. Auswurfes auf Tuberkelbazillen. Jena 1891. — [73] Weichselbaum, Grundriss der patholog. Histologie. Wien 1892. — [74] A. Müller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901. — [74a] Dorset, Rep. and papers of the Americ. Public. Health. Assoc., Bd. 24. — [75] Baumgarten, Zeitschrift f. wissensch. Mikrosk., Bd. I, 1884. — [76] Nakanischi, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 6. — [77] Uhma, Arch. f. Dermat., Bd. 50, Heft 2. — [78] Plato, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 49.

II. Kapitel.

Die Methoden der Bakterienzüchtung.

A. Zwecke der künstlichen Züchtung der Bakterien.

Die Züchtung der Bakterien auf künstlichen Nährböden ermöglicht es einerseits, die Bakterien, losgelöst von den Verhältnissen ihres natürlichen Vorkommens, jederzeit für die Bedingungen des Versuchs zur Hand zu haben.

Ein weiterer Vorteil der künstlichen Züchtung beruht darin, dass die Verschiedenartigkeit des Wachstums oder auch der Nachweis der Bildung gewisser Umsetzungsprodukte der Bakterien in den Nährböden uns die Bestimmung morphologisch und färberisch sich gleichverhaltender Arten möglich machen. Ein Beispiel möge genügen. Bacterium coli und Typhusbacillus sind morphologisch nicht auseinander zu halten und ebensowenig durch eine spezifische Färbemethode. Der Colibacillus unterscheidet sich aber dadurch scharf vom Typhuserreger, dass er u. a. in einem zuckerhaltigen Nährmedium durch Zersetzung des Kohlehydrats Gärung veranlasst.

Der Hauptwert der künstlichen Züchtung und namentlich der künstlichen Züchtung auf festen Nährböden beruht aber darauf, dass durch sie die Trennung der einzelnen Arten eines Bakteriengemischs und damit die Züchtung von Bakterien in Reinkulturen sich ausführen lässt.

Ehe die zu diesem Zweck bestehenden Methoden besprochen werden, sei die Darstellung der Nährböden erörtert.

B. Nährmedien. Darstellung der Nährböden.

1. Die Apparate zur Sterilisation und die Verfahren der Sterilisierung der Glasgefäfse und Nährböden.

Da, wie erwähnt, bei der künstlichen Züchtung die Gewinnung von Reinkulturen in erster Linie bezweckt ist, so ist es nötig, dass sowohl das Nährmaterial wie die Gefäße, in denen es aufbewahrt wird, selbst keimfrei sind.

Zur Sterilisation der Glasgefäße verwendet man die Trockenhitze,

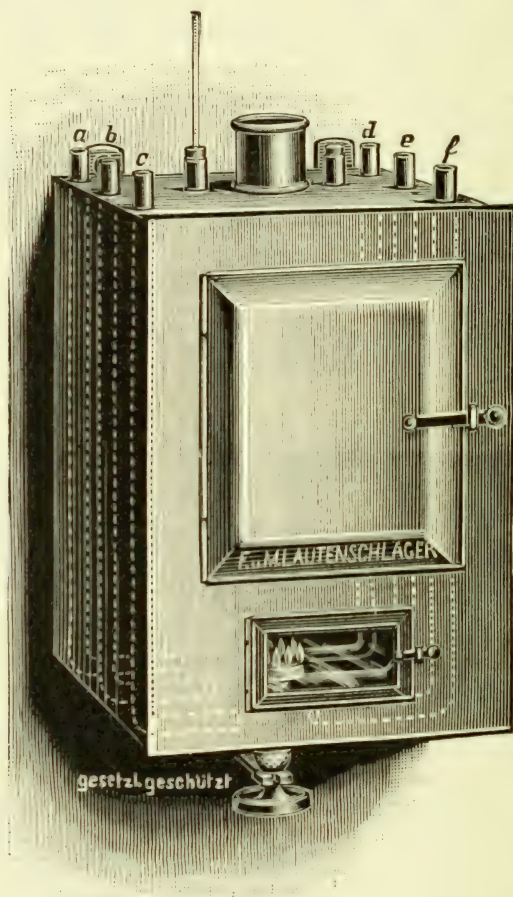


Fig. 16.

die Sterilisation der Nährmedien erfolgt i. R. im strömenden Dampf bei 100° oder im gespannten Dampf im Autoklaven bei etwa 110°.

a) Sterilisation der Glasgefäße.

Der Heißluftsterilisator zur Sterilisation der Glasgefäße besteht aus einem doppelwandigen Schrank aus Eisenblech mit Thür und Tubus mit durchbohrtem Korkstopfen zum Einstecken eines Thermometers.

Die Erhitzung erfolgt von der Bodenfläche aus mit Hilfe einer Gasflamme. Bei den neuesten Konstruktionen (Fig. 16) wird durch an der oberen Wand frei mündende Röhren *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f* der Flamme, die keine andere Luftzuführung hat, vorgewärmte Luft zugeführt, wodurch eine gleichmäßige Erhitzung des Innenraums gesichert wird und ein großer Heizeffekt bei möglichst geringem Gasverbrauch erzielt wird.

Flaschen, Reagenzgläser, Kolben werden, nachdem sie sorgfältig gereinigt und getrocknet sind, vor der Sterilisation an der Mündung mit einem Wattebausch verschlossen. Um auch eine Verunreinigung der Mündungsstelle zu vermeiden, hat Pasteur Kolben konstruiert, auf deren Hals ein helmartiger Aufsatz angeschliffen ist (Fig. 17), der an seinem oberen Ende offen ist und mit Watte verschlossen wird. Auf diese Weise bleibt der Rand des Kolbens sicher keimfrei. Eine derartige komplizierte Einrichtung jedoch ist überflüssig, da man durch Erhitzen in der Flamme jederzeit den Gefäßrand genügend sterilisieren kann.

Die mit Watteverschluss versehenen Gefäße werden in verzinkten Drahtkörben in den Heißluftsterilisator auf einen nahe dem Boden befindlichen, herausnehmbaren, durchlochten Einsatz gestellt und mindestens eine halbe Stunde lang einer Temperatur von 160° ausgesetzt, wobei sich die Watte leicht bräunt. Platten und Pipetten werden in besonderen Blechbüchsen sterilisiert.

(Gummigegenstände [Pfropfen und Schläuche] vertragen weder trockene Hitze noch Sterilisation im Dampf. Sie werden mit Wasser und Seife gewaschen, in Wasser gespült und ca. eine Stunde in 1 p m Sublimatlösung eingelegt und vor dem Gebrauch mit sterilem Wasser abgewaschen.)


Fig. 17.

b) Sterilisation der Nährböden.

Die Sterilisation der Nährböden erfolgt im strömenden Dampf in einem von R. Koch angegebenen Apparat (Fig. 18). Er besteht aus einem kupfernen von unten anzuheizendem Wasserreservoir mit Wasserstandsrohr und Regulator für den Wasserzufluss. Dieser Topf geht über in einen doppelt isolierten Dampfmantel, der von einem schlechten Wärmeleiter (meist wird besonders präpariertes Linoleum verwandt) umgeben ist. Den Verschluss bildet ein lose aufsitzender, abnehmbarer Deckel mit einer Oeffnung zum Einfügen eines Thermometers. Sobald die Temperatur im Innern des Apparats auf 100° gestiegen ist, stellt man in einem Drahtkorbe von oben die zu sterilisierenden in vorher im Trockenschrank sterilisierte Glasgefäße gefüllten Nährmedien auf einem über dem Wasserbehälter befindlichen Rost in den Dampftopf hinein. Am zweckmäßigsten ist es nach Petri, den Dampf von oben in den Apparat einströmen zu lassen, wodurch die kältere, schwerere Luft schneller ausgetrieben wird.

Da viele Nährböden keine allzulange Sterilisation bei hoher Temperatur vertragen, so wird die Sterilisation fraktioniert nach Tyndall vorgenommen, indem die zu sterilisierenden Objekte an drei aufeinanderfolgenden Tagen je eine halbe Stunde in den Dampf kommen. Bei dieser Art der Sterilisation werden die vegetativen Formen der Bakterien bereits bei der ersten Einwirkung vernichtet. Die widerstandsfähigen Sporen keimen bis zum nächsten Tag aus und werden dann bei der abermaligen Dampfeinwirkung gleichfalls zerstört.

Für Substanzen, die eine höhere Temperatur als 100° vertragen, erfolgt die Sterilisation zweckmäßig in einem Digestor (Fig. 19). Die Erhitzung im gespannten Dampf geht nämlich schneller und sicherer vor sich als im strömenden Dampf. Der Apparat ist auf eine bestimmte Zahl von Atmosphären geeicht, mit Sicherheitsventil, Thermometer und Manometer versehen. Sobald mit dem strömenden Dampf alle Luft aus dem Apparat ausgetrieben ist, wird er sorgfältig verschlossen. Nachdem genügend lange Zeit die gewünschte Temperatur eingewirkt hat, wird der Dampf ganz allmählich abgelassen, da sonst die im Innern befindlichen, zu sterilisierenden Flüssigkeiten zum Sieden kommen und herausgeschleudert werden.

Um auch ohne Autoklaven Temperaturen über 100° erzeugen zu können, benutzt man Salz-, Oel- oder Paraffinbäder.

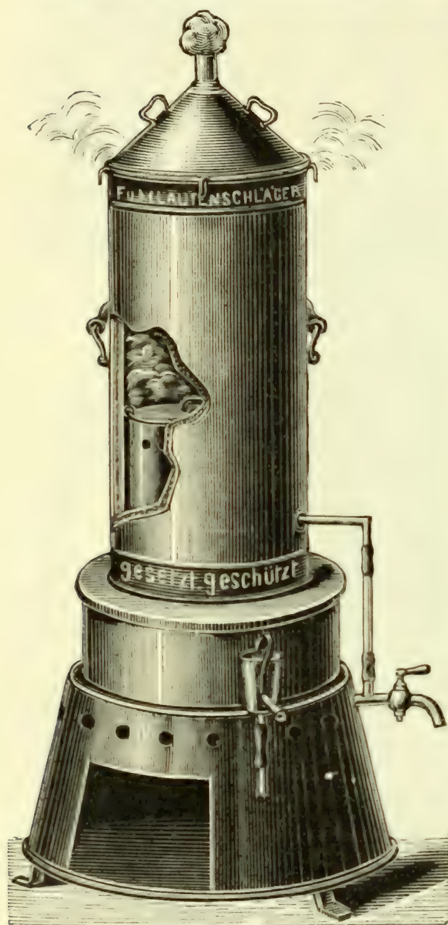


Fig. 18.

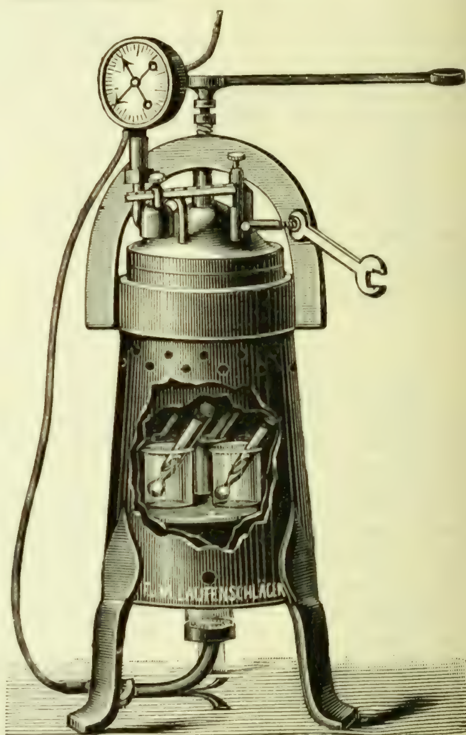


Fig. 19.

Ein Apparat, der gleichzeitig als Dampfkochtopf und als Autoklav benutzt werden kann, ist von Abba[1] angegeben. Er gestattet allerdings nur einen Ueberdruck von $^1/_2$ Atmosphäre, was aber für die meisten bakteriologischen Zwecke ausreichend sein dürfte. Er besteht aus einem gewöhnlichen Sterilisator, nur ist der Deckel mittels Flügelschrauben dampfdicht aufzuschrauben. Im Deckel befindet sich ein Thermometer, ein Sicherheitsventil und ein Luftauslasshahn. Soll der Apparat als Autoklav benutzt werden, so wird einfach der Deckel fest geschlossen und nach Entweichen der Luft auch der Lufthahn.

Um Flüssigkeiten ohne Anwendung von erhöhten Temperaturen zu sterilisieren, werden sie durch keimdichte Filter filtriert (deren Beschreibung siehe unten).

2. Filter für Nährböden.

Die Filtration der bei gewöhnlicher Temperatur festen mit gelatinierenden Substanzen bereiteten Nährböden erfolgt durch ein doppeltes Faltenfilter oder auch durch entfettete Watte. Zur Erleichterung kann man die Filtration im strömenden Dampf vornehmen, wo die Nährböden natürlich länger flüssig bleiben und relativ schnell filtrieren.

Ferner sind zur bequemen Filtration Heißwassertrichter (Fig. 20)

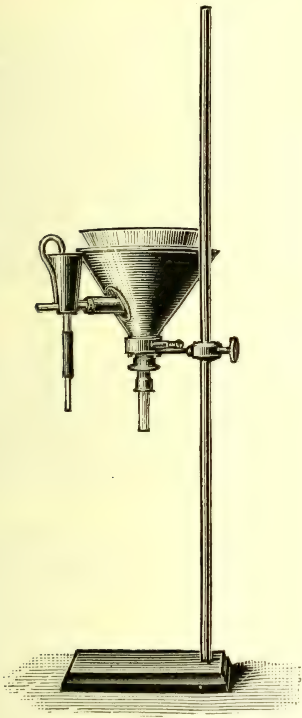


Fig. 20.

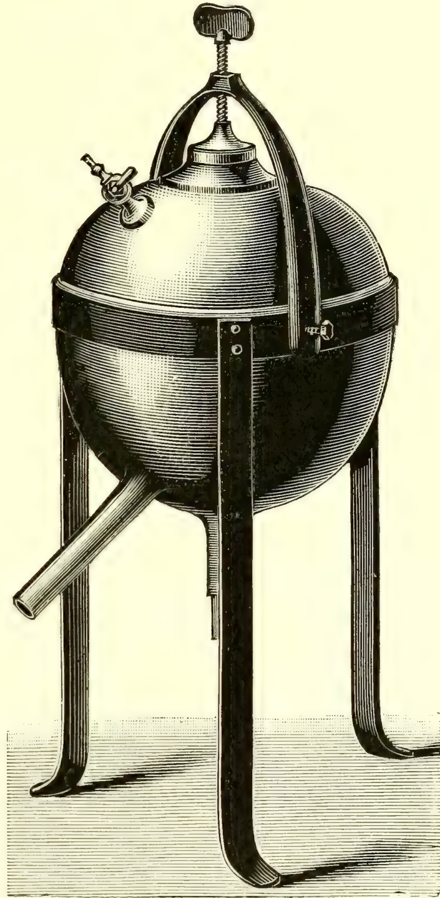


Fig. 21.

sehr zweckmäßig. Es sind Trichter mit umliegenden Kupfermantel, in dem sich Wasser befindet, das von außen erwärmt wird. Von UNNA[2] ist ein besonderer Dampftrichter (Fig. 21) angegeben, bei dem man unter erhöhtem Druck filtrieren kann. Er besteht aus einer kupfernen Hohlkugel mit Ventil, deren oberes Segment abhebbar ist, im Innern sitzt ein nach außen mündender Metalltrichter, der mit dem verflüssigten Nährmedium gefüllt wird; die Erhitzung erfolgt von außen. Das Wasser befindet sich zwischen äußerer Trichter- und innerer Kugelwand. Mit diesem Trichter kann man nach UNNA viermal so schnell als gewöhnlich filtrieren. Andere Filtrationsvorrichtungen speziell für Agar s. S. 444.

Das Einfüllen der fertigen Nährmedien in ein Röhrchen kann mittels gewöhnlichen Trichters geschehen, an dessen unterem Ende sich ein Stück Gummischlauch mit Quetschhahn und einem zur Spitze ausgezogenen Glasrohr befindet. Sollen abgemessene Mengen des Nährmediums in die Kulturgefäße eingefüllt werden, so bedient man sich entweder einer von HEIM (Lehrb.) angegebenen Bürette, die an den vier Seiten verschiedene Maßeinteilung hat, oder des dem Schütteltrichter ähnlichen Abfülltrichters von TRESKOW (Fig. 22). An dem Ausflusse dieses Trichters befindet sich ein mit rechtwinkliger Bohrung versehener Hahn, von dem ein kleines Messrohr nach oben abgeht. In dieses fließt bei der ersten Hahndrehung das Nährmaterial bis zur gewünschten Marke ein und wird bei der zweiten Drehung in ein untergehaltenes Gefäß abgeführt.

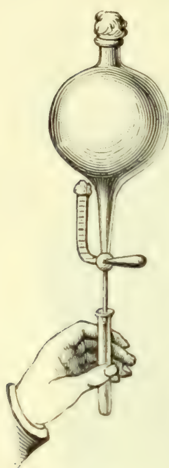


Fig. 22.

3. Die Bereitung der Nährböden.

Auch die meisten parasitischen Bakterien stellen an die Zusammensetzung des Nährbodens keine allzu hohen Ansprüche. Es genügt das Vorhandensein geringer Mengen von N und C, sei es in organischer oder anorganischer Form, von Salzen und Wasser; dabei bevorzugen die meisten Arten eine schwachalkalische Reaktion des Nährmediums und bestimmte Wachstumstemperatur. Nur bei wenigen Arten bedarf es noch der Gegenwart besonderer Substanzen, um eine künstliche Züchtung zu ermöglichen

a) Eiweißfreie Nährlösungen.

Bei Nährböden, die die Quelle des N und C in anorganischer Form enthalten, wird nach NÄGELI[3] das N am leichtesten assimiliert, wenn es als NH_2 vorhanden ist, weniger als NH, noch weniger als NO. Eiweißfreie Nährlösungen sind von PASTEUR[4], COHN[5], NÄGELI (l. c.) und neuerdings von USCHINSKY[6] angegeben worden.

Die PASTEURsche Nährflüssigkeit besteht aus 1 Teil weinsaurem Ammoniak, 10 Teilen Kandiszucker und der Asche von 1 Teil Hefe auf 100 Teilen Wasser.

Die COHNsche Nährlösung enthält

phosphorsaures Kali	0,1 g,
kryst. schwefelsaure Magnesia	0,1 g,
dreibasisch phosphorsauren Kalk	0,01 g,
weinsaures Ammoniak	0,2 g,
20 cm³ dest. Wasser.	

Die USCHINSKYsche Lösung besteht aus

Wasser	1000,
Glycerin	30—40,
Chlornatrium	5—7,
Chlorcalcium	0,1,
Magnesiumsulfat	0,2—0,4,
Dikaliumphosphat	2—2,5,
Ammonium lacticum	6—7,
Natrium asparaginicum	3,5.

Einfacher ist die folgende von C. Fränkel[7] (1894) angegebene Lösung:

Kochsalz,	5 g
Kaliumbiphosphat,	2 g
Ammonium lacticum,	6 g
käufl. Asparagin,	4 g
Wasser,	1000 g

verdünnte Natronlauge bis zur deutlich alkalischen Reaktion.

Eine ähnliche Lösung hat Maassen[8] bereitet:

Aepfelsäure,	7 g
Asparagin	10 g
Magnesiumsulfat	0,4 g
Sekundäres Natriumphosphat,	2,0 g
Krystallisierte reine Soda	2,5 g
Trockenes Calciumchlorid	0,01 g
Wasser	1000,0 g
Kohlehydrat	$^1/_2$—1 %.

Sind die vorhergehenden Nährlösungen mehr universell und rein empirisch zusammengestellt, so haben Proskauer & Beck[9] eiweißfreie Nährlösungen, die für eine bestimmte Versuchszeit nur die für einzelne Bakterienarten nötigen Substanzen in der für sie notwendigen Konzentration enthielten, hergestellt.

Wachstum des Tuberkelbacillus haben Proskauer & Beck z. B. auf folgenden eiweißfreien Nährlösungen erzielt.

Käufliches Ammoniumkarbonat	0,35 %
Monokaliumphosphat	0,15 %
Magnesiumsulfat	0,25 %
Glycerin	1,5 %

Die künstlichen Nährlösungen werden in vorher im Trockenschrank sterilisierte Gefäße mit Watteverschluss eingefüllt und 3mal 20 bis 25 Minuten im Dampf sterilisiert.

b) Die eiweißhaltigen Nährböden.

Man wendet die eiweißfreien Nährböden in der Regel nur zu besonderen biologischen Studien an und bedient sich im übrigen solcher Nährböden, in denen Eiweiß die Stickstoffquelle darstellt. Meist ist dabei der wesentliche Bestandteil des Nährbodens das Infus einer solchen eiweißhaltigen Substanz, auf der die Bakterien auch unter den gewöhnlichen Bedingungen sich finden. Saprophyten, die auf Gras vorkommen, wird man zweckmäßig in einem Heuinfus, solche die auf Mist sich finden, in Mistinfus züchten u. s. f. Für die Nährböden pathogener Bakterien wird am häufigsten ein Fleischinfus verwandt, das Eiweiß- und Extraktivstoffe in annähernd der gleichen Beschaffenheit und etwa in gleichem Konzentrationsgrad enthält, wie das Blut, und überall leicht und billig herzustellen ist.

α) Herstellung der Nährbouillon.

Die Bereitung dieses unter dem Namen Nährbouillon bekannten Nährbodens gestaltet sich wie folgt:

Fettfreies, gehacktes oder geschabtes Fleisch wird in einem Kolben mit der doppelten Menge destillierten Wassers übergossen, durch kräf-

tiges Umschütteln gut im Wasser verteilt und 12—24 Stunden an einen kühlen Ort — im Sommer in den Eisschrank — gestellt. (Man nimmt i. R. Rindfleisch oder das billigere Pferdefleisch, das für die meisten Zwecke brauchbare Nährböden liefert. Die Bouillon aus Pferdefleisch ist etwas trüber als die aus Rindfleisch, hat einen reicheren Gehalt an Glykogen resp. Zucker. Manchmal ist es zweckmäßig, bestimmte Fleischsorten zu bevorzugen. Zur Züchtung der Bakterien des Meeres empfiehlt z. B. B. Fischer[10] nach der Untersuchung der Planktonexpedition Herstellung der Nährböden mit Seewasser und Verwendung von Fleisch frischer Seefische statt Rindfleisch).

Während des Aufenthaltes im Eisschrank werden die löslichen Eiweiß- und Extraktivstoffe ausgelaugt. Man kann schneller zu diesem Ziel kommen, wenn man das mit Wasser übergossene Fleisch 1 Stunde über freier Flamme kocht oder nach Petri & Maassen zuerst 1 Stunde bei Zimmertemperatur, dann 3 Stunden bei 60° hält und danach noch eine halbe Stunde kocht. Bei diesem Verfahren ist für einen Ersatz des verdampfenden Wassers Sorge zu tragen, da sonst die Bouillon zu dunkel wird; aber auch sonst neigt nach diesen Methoden bereitete Bouillon leicht zur Trübung.

Die die löslichen Bestandteile des Fleisches enthaltende Brühe, das »Fleischwasser«, wird nun durch ein Tuch geseiht; dann wird das Fleisch nachgeschüttet, in das Seihtuch eingeschlagen und mit der Hand oder einer Fleischpresse noch kräftig ausgedrückt. Das Fleischwasser stellt eine rötlich gefärbte, schwach sauer reagierende Flüssigkeit dar. Da bei dem Modus der Bouillonbereitung ein großer Teil des Eiweißes durch Hitze ausgefällt wird, so wird noch ein nicht durch Kochen koagulabeler Eiweißkörper meist in der Form des Peptons hinzugefügt und ferner noch etwas NaCl. Als Ersatzmittel des Peptons sind für bestimmte Zwecke andere Eiweißpräparate angegeben worden, so von Wassermann[11] die Nutrose (Kaseïnnatriumphosphat), von Hesse[12] für Tuberkelbazillen der Nährstoff Heyden, von Laboschin[13] das Protogen u. s. w. Die natursaure Reaktion der Bouillon wird durch krystallisierte reine Soda schwach alkalisch gemacht. Man nimmt i. R. 1% Pepton (am gebräuchlichsten Pepton. siccum Witte) und ½% Kochsalz zum Fleischwasser. Das Pepton löst sich relativ schnell besonders bei leichter Erwärmung der Mischung. Sobald die Lösung vollzogen ist, wird die Flüssigkeit mit Hilfe einer gesättigten Natriumkarbonatlösung bis zum Lackmusneutralpunkt neutralisiert und für 1 bis 1½ Stunden einer Temperatur von 100° im Dampftopf oder Wasserbad ausgesetzt. Bei dieser Temperatur fällt das Eiweiß aus und schwimmt zusammengeballt in der klaren Flüssigkeit. Dieselbe wird durch vorher mit destilliertem Wasser angefeuchtete Faltenfilter filtriert, nochmals auf Reaktion und Durchsichtigkeit hin geprüft und in vorher sterilisierte Gefäße eingefüllt. Diese werden mit Watteverschluss versehen und 1 Stunde lang im Dampf sterilisiert.

β) Bereitung fester durchsichtiger Fleischwasser-Nährböden mittels gelatinierender Substanzen.

Die Bouillon, der Hauptrepräsentant der flüssigen Nährmedien, bildet mit gelatinierenden Substanzen versetzt auch die Grundlage der von R. Koch eingeführten, festen Nährböden. Als die zur Erzeugung fester Nährboden gebräuchlichen Zusätze der Bouillon kommen die Gelatine und das Agar in Betracht.

Die Gelatine, die in Tafeln in den Handel kommt, ist ein Eiweißpräparat und besitzt saure Reaktion von wechselndem Grad. 10%tige Gelatine schmilzt bei etwa 23—25° und erstarrt wieder bei unter 22°. Durch längeres Kochen kann die Erstarrungsfähigkeit aufgehoben werden. Durch peptonisierende Fermente wird die Gelatine verflüssigt. Häufig haften ihr sehr widerstandsfähige Sporen an.

Das Agar, das von Frau Hesse zuerst empfohlen wurde, ist pflanzlichen Ursprungs. Es ist die Gallerte von Seetangen und kommt pulverisiert oder in Säulen gepresst in den Handel. Agar ist ein Kohlehydrat von neutraler Reaktion. Es schmilzt bei etwa 90° und erstarrt wieder bei unter 40°. Beim Erstarren wird das Agar etwas trübe, presst Wasser aus und zeigt unterm Mikroskop leichtfädige Beschaffenheit.

Entsprechend dem verschiedenen chemischen und physikalischen Verhalten der beiden Stoffe ist die Bereitung des Nähragars und der Nährgelatine eine etwas verschiedene.

αα) Herstellung der Nährgelatine.

Dem Fleischwasser wird außer den bereits bei der Bereitung der Bouillon erwähnten Zusätzen (Kochsalz und Pepton) noch 10% Gelatine zugegeben. Zur deren Lösung wird der Kolben kurze Zeit leicht erwärmt. Stärkere Erhitzung ist zu vermeiden, da sonst Eiweiß vorzeitig ausgefällt würde. Nachdem die Gelatine gelöst ist, wird die Flüssigkeit neutralisiert. Da die Gelatine an sich eine starke, je nach der Bereitung des Produkts schwankende saure Reaktion besitzt, so ist der Verbrauch an Alkali zur Neutralisation natürlich größer wie bei der gleichen Bouillonmenge. Nach der Neutralisation erfolgt Erhitzen im Dampftopf und Filtration wie bei der Bouillonbereitung. Die Filtration geht um so schneller von statten, je heißer die Lösung ist. Eventuell empfiehlt es sich daher, dieselbe im Dampftopf oder mit Hilfe eines Warmwassertrichters oder Dampftrichters (Unna) vorzunehmen. Durch das Kochen kann die vorher alkalische Reaktion der Gelatinelösung wieder umschlagen (»Nachsäuern« der Gelatine). Es ist daher nötig, vor oder nach der Filtration, die Reaktion nochmals zu prüfen. Man hüte sich aber davor, in Rücksicht auf das Nachsäuern der Gelatine von vorneherein einen höheren Alkaleszenzgrad zu geben, da dies die Klärung beim Kochen beeinträchtigt. Die durch das Filter ablaufende Gelatine muss absolut klar sein und klar bleiben, wenn eine Reagenzglasprobe aufgekocht und dann schnell in Eiswasser abgekühlt wird. Zeigt sich die Gelatine auch bei wiederholter Filterpassage noch etwas trübe, so wird zu der unter den Koagulationspunkt der Eiweißkörper abgekühlten Flüssigkeit das Weiße eines Hühnereis zugegeben. Dann kommt sie wieder für kurze Zeit in den Dampf, wo die Trübungen meist durch das ausfallende Eiweiß mit niedergerissen werden.

Die Gelatine wird zuweilen, namentlich wenn sie nach der Fertigstellung in neuen Glasgefäßen aufbewahrt wird, noch nachträglich trübe. Dies rührt daher, dass neue Gläser etwas Alkali enthalten, das die Klarheit der Gelatine beeinflusst. Es empfiehlt sich daher, solche Gefäße vor der Benutzung mit angesäuertem Wasser auszuspülen.

Die filtrierte Gelatine wird wie Bouillon in sterile Gefäße eingefüllt. (Erlenmeyer-Kolben oder Reagenzgläser). Dabei ist darauf zu achten, dass beim Einfüllen keine Gelatine an die Stellen gelangt, die der Wattepfropf berührt, da dieser sonst am Glas festklebt. Die Sterilisation der Gelatine in den mit Watte keimdicht verschlossenen Gefäßen erfolgt

nicht wie die der Bouillon durch einstündiges Erhitzen im Dampftopf bei 100°. Da eine so langdauernde Erhitzung die Erstarrungsfähigkeit der Gelatine beeinträchtigen würde, so wird sie diskontinuierlich sterilisiert. Nach der Sterilisation wird die erstarrte Gelatine gebrauchsfertig an einem kühlen, dunklen Orte aufbewahrt.

Durch eine länger dauernde Erhitzung wird, wie erwähnt, der Verflüssigungspunkt der Gelatine herabgesetzt, während man eine Gelatine von höherem Schmelzpunkt dadurch erhält, dass man den Sterilisierungsprozess nach Möglichkeit abkürzt und die Gelatinmenge vermehrt. Derartige Gelatinnährböden vom Schmelzpunkt von etwa 30° sind u. a. von PANE[14], ELSNER[15] sowie FORSTER[16] angegeben. FORSTER erreichte Gelatine von hohem Schmelzpunkt durch das folgende Verfahren. Er löste die Gelatine in LÖFFLER'scher Bouillon, die in einem Theekessel auf 60° erhitzt war, alkalisierte und gab ein Eiweiß zu. Die Sterilisierung erfolgt nach Einstellung des Kessels in siedendes Wasser, in dem dieser 15 Minuten lang stehen bleibt. Nunmehr wird bei 60° durch ein Filter filtriert. Das Filtrat kommt in sterile Reagenzgläser und wird 20 Minuten in siedendem Wasser erhitzt. Die auf diese Weise bereitete Gelatine ist steril, wenn nicht zufällig das Rohprodukt widerstandsfähige Sporen enthielt. Der Schmelzpunkt liegt nach 24 stündigem Erstarren bei 29—30°. VAN'T HOFF[17] erreichte eine Erhöhung des Schmelzpunktes der Gelatine durch Zusatz von Formalin. Trotzdem für eine ausreichende Erhöhung nur minimale Mengen von Formalin nötig sind, dürfte dieses Verfahren doch wegen der wachstumshemmenden Eigenschaft des Formalins nicht praktisch verwertbar sein.

β) Herstellung des Nähragars.

Aehnlich wie die Herstellung der Gelatine gestaltet sich die Bereitung des Nähragars.

Um die an und für sich sehr mühsame Agarfiltration nicht noch durch die Gegenwart des ausgefällten Eiweiß zu erschweren, wird das Fleischwasser mit Kochsalz und Peptonzusatz zunächst ohne Agarzusatz 1 Stunde im Dampf gekocht, bis das Eiweiß koaguliert ist. Dann wird durch Filtrierpapier filtriert und das Filtrat mit 1—2% Agar versetzt. Zur Lösung des Agars wird die Flüssigkeit im Dampftopf oder über freiem Feuer leicht erwärmt. Danach wird neutralisiert und im Dampftopf circa 1 Stunde lang bei 100° gekocht. Filtration, Kontrollierung der Reaktion und Prüfung der Durchsichtigkeit erfolgt wie bei der Gelatine (eventuell Klärung mittels Hühnereiweiß). JOKOTT[18] stellte Agar schnell auf einfache Weise wie folgt her. 500 g fettfreies, gehacktes Fleisch werden mit einem Liter Wasser vermischt, auf dem Sandbad stark erhitzt, nach 1½ Stunden filtriert; zu einem Liter Filtrat 15 g Agar; eine Stunde auf dem Sandbad kochen; Zusatz von 10 g Pepton, 5 g Kochsalz; Neutralisation mit Sodalösung bis zur schwachen Alkaleszenz; Abkühlen bis 50°, Zusatz von 2 Hühnereiweiß, 1—2 Stunden im Sandbad auf 100° unter Ersatz des verdunstenden Wassers erhitzen. Filtration durch feuchte Faltenfilter.

Die Filtration des Agars ist sehr schwierig. Man nimmt sie zweckmäßig im Dampftopf vor, wo der Agar lange flüssig bleibt, oder man benutzt zur Filtration den vorher beschriebenen Heißwassertrichter resp. Dampftrichter. Von TH. PAUL[19] ist in neuester Zeit ein Sandfilterapparat für Agar angegeben worden. Bei diesem läuft die Flüssigkeit durch

mehrere Schichten Sandes verschiedener Korngröße. Derartige Filter sollen sehr schnell und gut arbeiten. A. FRÄNKEL[20] umging die Filtration ganz, indem er das Agar sedimentieren ließ. HAEGLER[21] zentrifugierte es.

Die geschilderten drei Nährmedien genügen zur Züchtung bei weitem der meisten Bakterienarten, sowohl was die relativ einfache Zusammensetzung als den Reaktionsgrad anlangt. Einzelne Bakterienarten verlangen jedoch eine andere Reaktion, sei es eine stärker alkalische (Cholera), oder schwach sauere (Tuberkelbacillus), um zu einem ergiebigen Wachstum zu gelangen. Darauf ist bei der Einstellung der Reaktion Rücksicht zu nehmen.

Für den Cholerabacillus hat z. B. HESSE[22] das Optimum des Alkaleszenzgrades ermittelt. Es ist das 0,4 bis 0,9 g krystallisierten Natriumkarbonats auf 1 Liter Nähragar. Wenn aber selbst ein großer Alkaliüberschuss von den meisten Bakterien gut vertragen wird, finden auf sauerreagierenden Nährböden selbst bei schwachem Säuregrad nur die wenigsten Bakterien ein Fortkommen. Eine Ausnahme machen z. B. die Essigbakterien, welche erst beim Gehalt von 2% Säure wachsen.

γ) Zusätze zu den Nährböden.

Für gewisse Zwecke versetzt man sowohl Bouillon wie Gelatine und Agar noch mit gewissen Zusätzen. Das geschieht zu verschiedenen Zwecken.

Zunächst sollen sie zur Erhöhung der Nährfähigkeit für einzelne anspruchsvolle Arten dienen. Eine Methode, um die Nahrungsbedürfnisse einer Bakterienart kennen zu lernen und die quantitativ und qualitativ optimale Zusammensetzung ihres Nährsubstrats zu ermitteln, rührt von BEIJERINCK[23] her. Er goss Platten des gewöhnlich zusammengesetzten, festen Nährmediums (Gelatine oder Agar) und ließ an verschiedenen Stellen gelöste Nährsubstanzen in verschiedener Konzentration in den festen Nährboden hineindiffundieren. Er impfte dann die auf ihre Wachstumsverhältnisse zu untersuchende Bakterienart auf diese Platten. An der Stelle, wo die Bakterien am besten gediehen, hatte der Boden die für das Wachstum günstigste Zusammensetzung. Er erhielt auf diese Weise gewissermaßen eine bildliche Darstellung der Wachstumsenergie unter gewissen Ernährungsbedingungen und bezeichnete solche Platten als Auxanogramm, die Methode als Auxanographie.

Die Zusätze, mit denen man Bouillon, wie Gelatine und Agar versetzt, sind ferner solche, die dazu dienen, durch chemische Umsetzungen gewisse biologische Eigenschaften der Bakterien zu demonstrieren und damit zur Differenzierung sich morphologisch und färberisch gleich verhaltender Arten beizutragen.

Endlich stellt man durch gewisse Zusätze Nährböden her, die das Wachstum einzelner in Bakteriengemischen vorhandenen Arten begünstigen oder hemmen und dadurch die Isolierung erleichtern (elektive resp. spezifische Nährböden). Die Zusätze werden meist erst hinzugefügt, wenn das Nährmedium zum Abfüllen in Gläser fertig ist. Dies geschieht aus dem Grund, um eine Zersetzung der betreffenden Substanzen bei der mit der Bereitung des Nährmediums verbundenen, langdauernden Einwirkung höherer Temperaturen zu vermeiden.

Die wichtigsten Zusätze seien im folgenden mit den nötigen Rezepten kurz aufgeführt.

Traubenzuckerhaltiger oder milchzuckerhaltiger Nährboden wird in der Weise hergestellt, dass den fertigen Nährmedien vor der

Sterilisierung 0,3—0,5% Traubenzucker zugesetzt wird. Ein Mehr ist schädlich, da es bei zu hohem Zuckergehalt leicht infolge der Thätigkeit der Bakterien zu stärkerer Säurebildung im Nährboden kommt, wodurch das Wachstum der Keime gehemmt wird (Smith[24]). Es sei hier erwähnt, dass die mit Fleischinfus bereiteten Nährböden infolge des Gehalts an Muskelzucker (Glukose) in der Regel geringe Mengen von Zucker schon an sich enthalten (Péré[25]). Absolut zuckerfreie Gelatine und Bouillon erhält man bei Verwendung von Fleisch, dessen Glukose durch circa zweitägige Aufbewahrung bei 10 bis 15° zersetzt ist (Milchsäurebildung) (Péré [l. c.], Spronck[26]). Nach Shmith (l. c.) ist ferner das Fleisch schlecht genährter (tuberkulöser) Rinder an sich zuckerfrei.

Die Herstellung zuckerfreien Nähragars gelingt nicht, da beim Kochen des Agar-Agars, das bekanntlich ein Kohlehydrat ist, stets geringe Mengen Zucker abgespalten werden (Beijerinck[27]).

Der Zuckerzusatz dient erstlich zur Verbesserung des Nährmediums, dann zum Nachweis der Fähigkeit gewisser Arten CO_2 zu bilden. Durch die reduzierende Eigenschaft des Zuckers ist auch in zuckerhaltigen Nährmedien die Anaërobenzüchtung erleichtert. Zur Anaërobenzüchtung werden auch andere reduzierende Substanzen, vor allem ameisensaures Natron oder indigschwefelsaures Natron besonders zu Agar zugesetzt (gleichfalls etwa 0,5%) (näheres s. h.).

Ein wesentlich besseres Wachstum verschiedener Bakterien, vor allem aber der auf den einfachen Nährböden nur äußerst kümmerlich gedeihenden Tuberkelbazillen wird durch Zusatz von ca. 5% Glycerin erreicht.

Die Züchtung auf Blut entspricht am ehesten für pathogene Bakterien den Bedingungen ihres natürlichen Vorkommens. Dementsprechend haben sich Blutbouillon (Delius & Kolle[28]) und Blutagar (Pfeiffer[29]) als vorzügliche Nährmedien für gewisse pathogene Keime erwiesen, die wie z. B. der Influenzabacillus auf anderen künstlichen Böden überhaupt nicht gedeihen.

Das unter aseptischen Kautelen (nach gründlicher Beseitigung der zur Desinfektion verwandten Antiseptica von der betreffenden Hautstelle) entnommene Blut wird in geringen Mengen der Nährbouillon zugesetzt oder mit der Platinöse auf der Agaroberfläche verrieben. Die so vorbereiteten bluthaltigen Nährböden kommen eventuell für 24 Stunden zur Kontrolle in den Brutschrank; danach werden bakteriell verunreinigte ausgeschieden, die übrigen zur Impfung benutzt.

Besonders geeignet ist neben Menschenblut das von Tauben (Entnahme am besten aus der Flügelvene). Das wirksame Prinzip des Blutes ist nach R. Pfeiffer das Hämoglobin. Dieses kann man ebenso wie Hämatogen an Stelle des Blutes verwenden.

Gewinnung des Hämoglobins: Frisches Blut wird in ein steriles Gefäß mit steriler physiologischer Kochsalzlösung eingerührt und 24 Stunden im Eisschrank sedimentiert. Der Bodensatz der roten Blutkörperchen wird noch zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen. Das Hämoglobin wird durch Schütteln der Erythrocyten mit Aether oder durch Gefrierenlassen und Wiederauftauen derselben frei gemacht; Verdunsten des Aethers. Die so dargestellte reine Hämoglobinlösung wird zum Schluss durch Kerzen filtriert. Cantani[30] bestrich Agar statt mit Blut mit Sperma das etwa in gleicher Weise auf das Wachstum wirkt.

Ein begünstigendes Wachstum mancher Arten auf Nährböden wird durch die Symbiose mit andern Bakterien bewirkt. Turro[31] fand z. B.

ein besonders üppiges Wachstum des Streptococcus in Kulturen, die gleichzeitig Cholera, Pyocyaneus und Milzbrand enthielten.

Während die bisher behandelten Zusätze nur eine Verbesserung des Nährbodens bezweckten, sollen andere dazu dienen, gewisse Umsetzungsprodukte der Bakterien mit dem Nährboden nachzuweisen oder fermentative und andere Eigenschaften der Bakterien zu eruieren.

Zum Nachweis der reduzierenden Fähigkeit der Bakterien wird von der Thatsache Gebrauch gemacht, dass die Mehrzahl der reduktionsfähigen Farbstoffe farblose Reduktionsprodukte »Leukokörper« bilden. Durch Einwirkung von Sauerstoff kommt es wieder zur Bildung der ursprünglichen Farbe (»Verküpung«), indem sich der Wasserstoff des Leukoprodukts mit dem Sauerstoff zu H_2O verbindet.

Um die Reduktionsfähigkeit bestimmter Bakterienarten zu demonstrieren, führt man also dem Nährboden Farbstoffe zu, die ihre Farbe durch die reduzierende Einwirkung der Bakterien verlieren oder sich umfärben (Küpen). Hierher gehören Indigblau, Neutralrot, Methylenblau und andere. Der Farbstoff ist dem Nährboden natürlich in einer Verdünnung zuzusetzen, die nicht entwicklungshemmend wirkt.

Auch zum Nachweis der Säure- und Alkalibildung benutzt man Farbzusätze. Speziell die von Petruschky[32] angegebene Lackmusmolke, bei der eine Lackmuslösung der Nährlösung zugesetzt wird, sei hier erwähnt. Ihre Darstellung gestaltet sich folgendermaßen: Frische Milch wird mit soviel verdünnter Salzsäure versetzt, dass das Kaseïn ausfällt. Filtration. Neutralisirung des Filtrats mit Natronlauge oder Sodalösung. 2 Stunden kochen im Dampftopf. Abermalige Filtration. Die Molke muss nach dem Kochen wasserhell sein und genau neutral. Zusatz von 5 ccm einer Lackmuslösung auf 100 Molke. Es entsteht so eine Flüssigkeit von neutralvioletter Farbe in der säurebildende Arten eine Rotfärbung, alkalibildende eine Blaufärbung bewirken.

Nährboden von Beijerinck[33] zum Säurenachweis: 20 g Hefe werden mit 100 ccm Leitungswasser gekocht, dazu 8 g Gelatine oder $^3/_4$ g Agar und 3 bis 10 g Glukose. Nach dem Kochen filtrieren und Zusatz einiger Tropfen einer Suspension von Schlemmkreide in Wasser. Ausgießen zu Platten. Die Platten sind gleichmäßig milchigweiß getrübt; diejenigen Bakterienarten, die Säure bilden, hellen jedoch die Gelatine durch Lösung des Karbonats auf.

Eine Methode zum Säurenachweis, die auf der Ausfällbarkeit des Eiweiß durch Säure beruht, ist von Hanna[34] angegeben. Er verdünnte Ochsenserum mit der zehnfachen Menge destillierten Wassers, sterilisierte im Dampf und setzte der Nährlösung Zucker zu. Bei der Züchtung säurebildender Arten in dieser Nährlösung fällt das Eiweiß aus.

Jequiritilösung nach Kaufmann[35] zum Nachweis von Säure: 10 g Jequiritisamen werden durch Zerstampfen im Mörser von den Schalen befreit, mit 100 ccm Wasser übergossen und 2 Stunden im Dampf sterilisiert. Darnach Filtration. Die neutral reagierende Flüssigkeit wird in Reagenzgläser gefüllt, sterilisiert und ist direkt als Nährboden verwendbar. Sie kann mit gelatinierenden Zusätzen zu festen Nährböden verarbeitet werden, was sich jedoch nach Kaufmann wenig empfiehlt.

Weiteres über die gefärbten Nährböden siehe unter Reduktionsfähigkeit der Bakterien und unter Methoden zum Nachweis der Bildung von Säure und Alkali (S. 509ff.).

Zum Nachweis der Schwefelwasserstoffbildung gewisser Bakterienarten dient ein Zusatz von Bleizucker zum fertigen Agar (1 Teil auf

1000 Teile Agar) (Morris[36]) oder Zusatz von Bleiweiß (Bleikarbonat) bis zur gleichmäßig schneeweißen Verfärbung des Agars (Beyerinck[37]). Für die Gelatine nimmt man zweckmäßiger eine Eisenlösung (Fromme[38]), die folgendermaßen gewonnen wird: Aus Eisenchlorid mit Kali oder Natronlauge frisch gefälltes Eisenoxydhydrat wird mit destilliertem Wasser ausgewaschen und in organischer Säure gelöst (nicht Essigsäure). Die Lösung wird der fertigen Gelatine vor der Sterilisation zugesetzt.

δ) Ersatzmittel des Fleischwassers.

Im wesentlichen von den gleichen Gesichtspunkten ausgehend, die bei der Hinzufügung von Wachstum fördernden Zusätzen zu den einfachen Nährmedien maßgebend waren, hat man auch eine Reihe von Ersatzmitteln für das Fleischwasser verwandt.

Dem Fleischwasser am nächsten in der Zusammensetzung steht die Fleischextraktlösung, die im Mengenverhältnis von $^1/_2$ bis 1% der Peptonkochsalzlösung zugefügt wird. Die Verarbeitung der Fleischextraktlösung zu Nährböden erfolgt genau wie die des Fleischwassers. Die Bereitung der Nährböden gestaltet sich wohl etwas einfacher; aber an Güte sind die Fleischwasserböden überlegen. Das Fleischextrakt enthält zuweilen sehr widerstandsfähige Sporen, hat einen schwankenden Salzgehalt und verleiht dem Nährboden eine dunkle Farbe.

Man kann auch auf das aus dem Fleisch stammende Eiweiß ganz verzichten und die Peptonkochsalzlösung direkt als Nährboden verwenden. Herstellung: 10,0 g Kochsalz, 10,0 Pepton sicc. Witte auf 1 Liter Leitungswasser; leicht erwärmen zur Lösung des Peptons; 1 Stunde im Dampftopf kochen; filtrieren; in sterilen Gefäßen fractioniert im Dampf sterilisieren.

Direkte Ersatzmittel für das Fleischwasser stellen menschliche resp. tierische Exsudate, Se- und Exkrete wie Harn, Ascites-Hydrocelenflüssigkeit, Milch u. s. w., dar.

Milch kann direkt wie Bouillon als flüssiger Nährboden verwendet werden. Da die bei Verwendung von Vollmilch auf der Oberfläche schwimmende Fetthaut eventuell stören kann, so benutzt man Magermilch. Dieselbe wird entweder an 5–6 aufeinander folgenden Tagen je einige Minuten im Dampftopf oder durch einmaliges Erhitzen im Autoklaven bei 120° sterilisiert. Bei der Sterilisation im Autoklaven bräunt sich die Milch leicht infolge Karamelisierung des Milchzuckers. Die Milch lässt sich auch chemisch durch Chloroform sterilisieren (Sterling[39]). Man versetzt zu dem Zweck die Milch mit Chloroform im Ueberschuss und vertreibt das Chloroform nach 14 Tagen durch höhere Temperaturen. Mit der gleichen Menge Agar resp. Gelatine versetzt, läßt sich die Milch auch zu festen, allerdings undurchsichtigen Nährböden verarbeiten. Raskin[40] ist die Herstellung durchsichtiger, fester Milchnährböden gelungen. Dieselben haben sich nicht eingebürgert, denn die Bereitung ist relativ umständlich. und sie bieten gegenüber den Fleischwassernährböden keine wesentlichen Vorteile.

Harn kann sowohl an sich als flüssiges Nährmedium, wie zur Bereitung fester, durchsichtiger Nährböden verwandt werden. Am besten eignet sich der phosphatarme, in nüchternem Zustand gelassene Harn. Der nach Desinfektion des Orificium urethrae entleerte Urin ist abgesehen von der ersten Portion, die man nicht auffängt, meist steril (Prüfung durch eintägigen Aufenthalt im Brutschrank). Eventuell kann er mittels Filtration durch Kerzen oder durch einmalige $^1/_4$ bis $^1/_2$ stündige Sterilisation im Dampf keimfrei gemacht werden. Bei letzterem Verfahren

tritt jedoch infolge der Erhitzung bereits eine Zersetzung des Harnstoffs und eine Trübung durch Phosphatausscheidung ein. Die Farbstoffe des Harns, die in geringem Grad wachstumhemmend wirken, lassen sich durch Tierkohle entfernen. Zur Bereitung fester Harnnährböden wird der Harn wie Fleischwasser verwandt (HELLER[41]). PIORKOWSKI[42] hat speziell zur Züchtung von Typhusbazillen eine Harngelatine angegeben (s. b. Typhus).

Infus resp. Dekokt von Pflanzenfresserkot, besonders von Pferdemist wird zur Züchtung von Schimmelpilzen benutzt. Bereitung: Auf 3 Ballen Pferdekot $^1/_2$ l Wasser, $1^1/_2$ Stunden kochen, durch Tuch filtrieren (nicht durch Papier, das sich verstopft), mit Agar resp. Gelatine versetzen, kochen, filtrieren, in sterilen Gefäßen abgefüllt sterilisieren.

Als Nährlösungen pflanzlichen Ursprungs finden Infuse der verschiedensten Cerealien und anderen Früchten Verwendung. Dieselben werden in analoger Weise wie Fleischwasser hergestellt und können auch zur Bereitung fester Nährböden verwandt werden. Bierwürze (mit Agar) dient als Ersatz des Fleischwassers bei der Züchtung von Hefen.

ε) Bereitung fester Nährböden ohne Zusatz gelatinierender Substanzen.

Allen im voraufgehenden Teil behandelten festen Nährböden war gemeinsam die Zusammensetzung aus zwei Hauptbestandteilen, der eigentlichen Nährlösung und der die feste Konsistenz verleihenden Substanz (Gelatine oder Agar). Es giebt jedoch noch eine Reihe Nährsubstrate, die an sich eine feste Beschaffenheit haben oder durch einfache physikalische Prozesse (Erhitzen) in den festen Aggregatzustand übergeführt werden können.

Herstellung von Nährböden aus Kartoffeln.

Die Kartoffel stellt die älteste Form fester Nährböden dar (zuerst von SCHRÖTER[43] benutzt), und kommt in gekochtem Zustand i. R. in der Form halbierter Kartoffeln, der Kartoffelscheibchen und der schräg halbierten Kartoffelcylinder zur Verwendung.

Die halbierte Kartoffel (KOCH[44]).

Gute, nicht zu kleine Kartoffeln (am geeignetsten sind Salatkartoffeln) werden mit einer Bürste unter dem Wasserleitungsstrahl gründlich gereinigt. Der in den Vertiefungen, aus denen die Keime heraustreiben (»Augen«), sitzende Schmutz wird noch besonders mit Hilfe eines spitzen Messers ausgekratzt. Im übrigen ist die Schale der Kartoffel möglichst zu schonen, damit bei dem nunmehr folgenden Einlegen der Früchte in Sublimatlösung diese nicht zu leicht in das Innere der Kartoffel eindringen kann. Nach $^1/_2$—1 Stunde kommen die Kartoffeln aus der Sublimatlösung und werden $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde im Dampftopf gekocht. Nach genügender Abkühlung werden sie zwischen Daumen und Zeigefinger der linken zuvor desinfizierten Hand an ihrem kleinsten Umfang gefasst und mit einem sterilen Messer an dem größten Umfang durchschnitten. Die beiden noch zusammenliegenden Hälften lässt man auf dem Boden einer »feuchten Kammer« auseinander klappen, wobei sie so zu liegen kommen, dass die Schnittflächen nach oben schauen.

In der feuchten Kammer sollen die Kartoffeln vor Austrocknung und Verunreinigung geschützt werden; diese Kammern werden auf folgende Weise hergestellt. Der Boden beider Hälften einer großen Doppelschale

von etwa 20 cm Durchmesser und 6—8 cm Höhe wird mit kreisrunden Filtrierpapierblättern bedeckt. Auf diese wird Sublimat geträufelt, bis das Fließpapier leicht damit getränkt ist. Man vermeide einen Ueberschuss von Sublimat, da sonst das an den Innenwänden der Kammer sich niederschlagende Condenswasser auf die Kulturen herabträufeln kann, dadurch die Keimtrennung hindert und außerdem die Beobachtung stört. Stehen die beiden Schalen ineinander, so überragt die Filtrierpapierscheibe in der oberen Schale allseitig den freien Rand der unteren Schale und schließt damit keimdicht. Statt mit Hilfe der oberen Schale kann man den Verschluss der unteren vermittels einer Glasplatte erzielen. Eine hermetische Dichtung wird nach Dahmen[45] dadurch erzielt, dass man den freien Schalenrand mit einem der Länge nach aufgeschnittenen Gummischlauch umkleidet, auf den die allseitig etwas überragende Glasplatte aufgelegt wird.

Um gekochte Kartoffeln für Nährböden vorrätig zu halten, überzieht Simmonds[46] die aus dem Dampftopf entnommenen Kartoffeln nach der Abkühlung durch Eintauchen in eine Gellacklösung mit einem luftdicht abschließenden Ueberzug. Solche Kartoffeln sollen noch nach Monaten eine feuchte Schnittfläche liefern.

Kartoffelscheiben nach v. Esmarch[47].

Die etwas umständliche Herrichtung der feuchten Kammer lässt sich umgehen, wenn man Kartoffelscheiben (nach v. Esmarch) verwendet. Gut geschälte und unter der Wasserleitung gereinigte Kartoffeln werden in Scheiben von 1/2 bis 1 cm Dicke geschnitten. Diese werden in vorher sterilisierte, kleine Doppelschälchen (etwa 6 cm Durchmesser) gelegt und 3/4 Stunden in den Dampftopf gestellt.

Halbierte Kartoffelcylinder nach Bolton[48], Globig[49], Roux[50].

Um Kartoffelkulturen in Reagenzgläsern anzulegen, werden mit Hilfe eines sauberen Korkbohrers Cylinder aus Kartoffeln ausgestochen. Nachdem die Schale an beiden Enden entfernt ist, werden die Cylinder in der Diagonale durchschnitten, und die Hälften in sterilen Reagenzgläsern mit Watteverschluss im Dampftopf sterilisiert. Um eine Eintrocknung und dadurch bedingte Verfärbung der Kartoffeloberfläche zu verhindern, bringt man vor der Sterilisation einige Tropfen Wasser auf den Boden des Reagenzglases. Damit die Kartoffelstücke nicht in das Kondenswasser zu stehen kommen, kann man zunächt etwas Watte (Hueppe, Methoden) oder ein Glasstückchen (Günther, Lehrb.) auf den Boden des Reagenzglases bringen oder den unteren Teil des Röhrchens einkerben, so dass das Kartoffelstück auf der Einschnürung ruht (Roux).

Andere Kartoffelnährböden.

Hueppe (Lehrb.) sterilisierte geriebene Kartoffeln (Kartoffelbrei) im Dampf und gab ihm einen Zusatz von Stärke, Zucker, Pepton oder Fleischextrakt. G. Wood schneidet aus Kartoffeln feine Scheiben heraus, drückt sie auf sterilisierte Glasstreifen an und bringt diese in Reagenzgläser. Sterilisation im gespannten Dampf. Auf diese Weise erhält man einen Kartoffelnährboden in durchscheinender Form.

Durch kurzes Einlegen der Kartoffelstücke in Essigsäure lässt sich die natursaure Reaktion verstärken, durch Behandeln mit Sodalösung wird sie in die alkalische übergeführt. (Statt der Kartoffel lassen sich auch andere Früchte verwenden, wie z. B. die Zuckerrübe, die in gleicher Weise vorbereitet werden (Kràl[51]).

Herstellung von Nährböden aus breiartigen Substanzen.

Aus Fleischpulverbrei (KRÀL, l. c.), aus Reisbrei (SOYKA[52]), aus Makkaroniteig (LAGERHEIM[53]) und anderen Substanzen hat man feste Nährböden hergestellt. Brotbrei (2 Teile geriebenes Brot mit 1 Teil Wasser im ERLENMEYER-Kölbchen fraktioniert sterilisiert) ist ein vorzüglicher Nährboden zur Züchtung von Schimmelpilzen. SCHILL[54] züchtete auf sterilisierten angefeuchteten Oblaten.

Eine Reihe eiweißhaltiger Flüssigkeiten werden als solche zu Nährböden benutzt oder durch Koagulation des Eiweißes bequem in feste Nährböden verwandelt.

Hierher gehört in erster Linie das Blutserum.

Herstellung von Nährböden aus Blutserum.

Das Blutserum ist ein Nährboden, der vor allen Dingen pathogenen Bakterien vermöge der für sie günstigen, natürlichen Zusammensetzung ein ausgezeichnetes Nährsubstrat liefert und auch die Züchtung von Arten ermöglicht, die sich andern Nährböden unvollkommen oder gar nicht unzupassen vermögen. Das Blutserum kann einmal als flüssiger Nährboden verwendet werden, dann aber benutzt man es zur Bereitung von festen Nährböden auf Grund seiner Fähigkeit, vermöge seines Eiweißgehalts bei etwa 65° zu einer festen durchsichtigen Gallerte zu erstarren. Ein Nachteil gegenüber anderen festen, durchsichtigen Nährböden beruht darauf, dass das einmal erstarrte Serum sich nicht wieder auflöst. Die Erstarrungsfähigkeit ist bei den Sera verschiedener Provenienz nicht gleich. Sehr ausgesprochen ist sie bei Rinder- und Hammelserum, das auch zu Nährböden ausgedehnte Verwendung findet.

Erhitzt man das Serum stärker, so wird es zwar undurchsichtig, aber in seiner Qualität als Nährsubtrat erleidet es keine Veränderung. Man kann es, wenn man auf die Durchsichtigkeit verzichten will, alsdann auch bequem im strömenden Dampf sterilisieren. Da sehr viele Bakterienarten auf Serum ein sehr charakteristisches Oberflächenwachstum zeigen, so fällt die Undurchsichtigkeit des auf diese Weise sterilisierten Serums weniger ins Gewicht.

Das Auffangen des Bluts zur Bereitung der Serumnährböden geschieht, wenn es möglich ist, unter aseptischen Kautelen in sterilen Gefässen. Das Blut kommt an einem kühlen Ort zur Ausscheidung des Serums und wird, sobald die Gerinnung vollständig erfolgt ist, mit einem sterilen Glasstab von den Wänden des Gefäßes gelöst. Diese Prozedur erleichtert die Ausscheidung des Serums. Die Ausbeute beträgt etwa 100 bis 200 ccm auf 1 l Blut. Das Serum wird mit sterilen Pipetten abgenommen und in sterilen Gefäßen flüssig aufbewahrt oder zu festen Serumböden verarbeitet. Zu dem Zweck bringt man es in Petrischalen oder in schräggestellten Reagenzgläsern in einen mit Wasser gefüllten, doppelwandigen Blechkasten, in dem es bei einer Temperatur von 65° zum Erstarren gebracht wird. Zur Prüfung der Sterilität kann man die Nährböden für 24 Stunden in den Brutschrank bei 37° bringen. (R. KOCH[44].)

Die sterile Entnahme menschlichen Blutes geschieht durch Aderlass oder man benutzt nach BUMMS[55] Vorschlag das nach der Geburt aus dem mütterlichen Ende der Nabelschnur zu gewinnende Blut.

Die Bereitung von Serumnährböden gestaltet sich abweichend von der soeben geschilderten Methode, wenn es

nicht möglich ist, das Serum steril zu erhalten. In diesen Fällen muss es nämlich vor oder nach dem Erstarren sterilisiert werden. Die Durchsichtigkeit kann gewahrt bleiben, wenn man das Serum durch keimdichte Filter filtriert oder nach Kochs (l. c.) Vorschlag 8 Tage lang fraktioniert bei 65° sterilisiert. Kirchner[56] empfiehlt das Serum 2 Monate lang in gut verkorkten Flaschen unter Zusatz von 1 bis 2 % Chloroform in der Dunkelheit an einem kühlen Ort aufzubewahren. Die Erstarrung bei einer Temperatur von 65° genügt alsdann, um das flüchtige Chloroform auszutreiben.

C. Fränkel[57] verzichtet auf die Durchsichtigkeit und sterilisiert nach dem Erstarren bei höherer Temperatur auf die gewöhnliche Weise im strömenden Dampf. Koch mischte Blutserum mit gleichen Teilen Gelatine; nach der Mischung kann man noch fraktioniert bei 52° sterilisieren. Hueppe vermischte Blutserum mit 2 % wässriger Agarlösung zu gleichen Teilen (oder 3 Teile Serum auf 2 Teile Agar) und erzielte so einen Serumnährboden, der in der üblichen Weise sterilisierbar ist und auch wieder verflüssigt werden kann. Ein besonders für die Züchtung der Diphtheriebazillen vorteilhafter Zusatz zum Serum besteht nach Löffler[58] in Traubenzuckerbouillon.

Herstellung von Nährböden mit tierischen Exsudaten.

Eine ähnliche Zusammensetzung wie Blutserum haben Nährböden, die mit Hilfe seröser Exsudate (Ascites, Hydrocelen-Ovarialflüssigkeit) hergestellt sind.

Indem man das Eiweiß dieser Flüssigkeiten in ein beim Kochen nicht fällbares Alkalialbuminat überführt, kann man mit ihnen durchsichtige Nährböden auf folgende Weise nach Kanthak & Stephens[59] herstellen.

Zu je 100 ccm. des serösen Exsudats, das nicht zu eiweißreich sein darf, kommen 2 ccm 10 % Kalilauge, 1,5 % Agar. Dazu 1,5—2 % Glycerin, Abfüllen in sterile Gläser, sterilisieren.

Herstellung von Nährböden aus Vogeleiern.

Vogeleier (vor allem Hühnereier) kommen in toto oder auch in ihren Bestandteilen als feste und flüssige, durchsichtige und undurchsichtige Nährböden zur Verwendung.

Am einfachsten ist es, das Ei nach vorheriger Sterilisierung der Schale ohne weitere Präparation als flüssiges Nährmedium zu verwenden (Hueppe, Lehrb.). Frische Eier werden zu dem Zweck nacheinander mit warmem Seifenwasser und Sublimat gebürstet, mit sterilem destillirtem Wasser oder vorher noch mit Ammoniumsulfat abgespült. Dann wird mit ausgeglühter Nadel am einen Pol ein Loch in die Schale gestoßen und durch dieses die Impfung vermittels Platinöse vorgenommen. Ein steriler Verschluss der Impfstelle wird durch Papier mit Collodium oder Watte oder besser durch Siegellack erzielt.

Will man das Ei ohne Schale, aber mit Schonung des Dotters benutzen, so gießt man nach Zörkendörfer[60] das Eiweiß in einen sterilen Erlenmeyer-Kolben, legt den Dotter vorsichtig auf die Mündung und stellt das Ganze in Eiswasser. Durch den Luftdruck wird der Dotter in den Kolben hineingetrieben, eventuell kann man durch vorsichtiges Blasen nachhelfen. Danach Watteverschluss. Sterilisation an 3 Tagen 1 bis 2 Stunden lang bei 56°.

Um den ganzen Eiinhalt als festen Nährboden zu verwenden, verfährt Wesener[61] so, dass er durch kräftiges Schütteln des frischen Hühnereis

Dotter und Eiweiß zunächst gut vermischt. Dann wird der Inhalt des Eis bei 75—80° koaguliert, nach Sterilisation der Schale herausgenommen, in Scheiben zerschnitten und im Dampf sterilisiert.

Zu festen Nährböden wird auch das Eiweiß allein und zwar in verschiedener Weise verwandt, je nachdem es sich um Herstellung durchsichtiger oder undurchsichtiger Nährböden handelt.

Wird auf die Durchsichtigkeit verzichtet, so verfährt man (Hesse[62] Sakharoff[63]) in der Weise, dass man aus gekochten, geschälten Eiern Eiweißstücke ausschneidet und diese in sterilen Reagenzgläsern mit Watteverschluss im Dampf sterilisiert. Um die Austrocknung zu verhindern, kann man zuvor etwas steriles Wasser in das Reagenzglas bringen.

Zur Bereitung durchsichtiger Eiereiweißnährböden werden von Schenk[64] sowie von dal Pozzo[65] Kibitzeier verwandt, die die Eigenschaft haben, bei Temperaturen von 75° zu einer durchsichtigen Masse zu erstarren. Man entnimmt das Eiweiß steril, vermischt es mit der gleichen Menge Wasser, sterilisiert diskontinuierlich und bringt die Masse zum Erstarren in analoger Weise wie Blutserum.

Durchsichtigkeit des Eiereiweißnährbodens lässt sich ferner durch Ueberführung des Eiweiß in Alkalialbuminat erzielen. Zu diesem Zweck kann man verschiedene Verfahren einschlagen.

Tarchanow[66] brachte Hühnereier in 10proz. Lösung von Kalihydrat. Nach 4 Tagen wird das veränderte Eiweiß in Reagenzgläser gefüllt und zur Hälfte mit Wasser verdünnt. Dieses sirupartige Alkalialbuminat kann im Dampf sterilisiert werden, ohne fest zu werden. Nach 15 Minuten langer Einwirkung von 105° erstarrt es opaleszierend, bleibt aber noch durchscheinend. Nach 14tägigem Liegen in der Kalilauge wird das Eiweiß fest und kann in Scheiben geschnitten als Nährboden verwandt werden.

Karlinski[67] brachte die Eier für 14 Tage in 10—20 proz. Kalilauge, nahm die Schale mit ausgeglühter Pinzette ab und schnitt das Eiweiß mit sterilem Messer in Scheiben, die in sterilen Doppelschälchen ohne weiteres als Nährböden benutzt wurden.

Rosenthal & Schulz[68] pressten frisches Eiereiweiß durch Musseline. Auf je 5 Eiweiß Zusatz von 3 ccm 1% Kali- oder Natronlauge. Die Substanzen bleiben in einem Maßcylinder mit Glasstöpsel einige Stunden stehen und werden durch wiederholtes Neigen des Cylinders vermischt. (Schütteln wegen störender Schaumbildung vermeiden!). Einfüllen der Mischung in sterile Reagenzgläser; Erhitzen bei 95 bis 98° im Wasserbad; dabei gerinnt das Eiweiß zu einer durchsichtigen, höchstens leicht opaleszenten Gallerte. (Temperaturerhöhung auf 100° ist zu vermeiden, weil die dann in Blasen entweichenden Wasserdämpfe die Gallerte zerreißen.) Man kann durch Ersatz eines Teiles des Wassers durch Bouillon den Nährstoffgehalt dieses Bodens erhöhen.

Der Eidotter bewirkt als Zusatz zu Agar (mehrere Oesen auf ein Röhrchen) nach Capaldi[69] eine Verbesserung des Nährbodens für viele Mikroorganismen.

ζ) Nährböden die speziell zur Züchtung einzelner Bakterienarten angegeben sind.

Soweit die im vorhergehenden beschriebenen Nährböden von den gewöhnlichen in ihrer Zusammensetzung abweichen, handelt es sich um Zusätze oder Ersatzmittel, die zu dem Zweck angewandt wurden, das Wachstum einer sonst schwer oder gar nicht züchtbaren Species zu er-

leichtern respektive zu ermöglichen, ohne dass beabsichtigt wurde, damit das Wachstum anderer Arten zu hemmen oder ganz zu hindern. Um einige Beispiele anzuführen: Ein Zusatz von Blut zu Agar ist für das Wachstum des Influenzabacillus, ein solcher von Glycerin für ein gutes Fortkommen des Tuberkelbacillus nötig; aber andere pathogene Keime werden durch diese Zusätze in ihrem Wachstum nicht gehemmt.

Das Bestreben der Bakteriologen ist aber von jeher darauf gerichtet, für die Züchtung pathogener Keime, die im Tierkörper oder an Orten ihres Vorkommens in der unbelebten Natur, häufig mit anderen Arten vermischt sich finden, spezifische Nährmedien zu finden. Das sind einerseits solche Böden, auf denen das Wachstum der gesuchten Art ausschließlich oder doch ganz überwiegend erfolgt und gerade die als Begleitbakterien in Betracht kommenden Arten keine oder doch nur sehr ungünstige Bedingungen ihres Fortkommens finden. Auf der anderen Seite beabsichtigt man neben einer partiellen Wachstumshemmung das Auftreten besonders differenter und charakteristisch aussehender Kolonieformen der verschiedenen Arten und damit Erleichterung der Isolierung.

Es ist leider für keine einzige pathogene Bakterienart bis heute ein Nährboden gefunden, der die gewünschten Ziele ganz erreicht, wenn auch manche ihnen nahe kommen.

Die als spezifisch angepriesenen Nährböden erwiesen sich meist für diesen Zweck nur in sehr bedingtem Maße als brauchbar und sind zum Teil bald in Vergessenheit geraten. Bezüglich der Darstellung dieser Nährböden sei auf die Kapitel Tuberkelbacillus, Gonococcus, Typhusbacillus, Choleravibrio u. s. w. verwiesen.

Um beim Aufbewahren der fertigen Nährböden in Kolben eine Wasserverdunstung aus den Nährböden zu verhüten, hat Burri einen von Stutzer[70] konstruierten Gummiverschluss beschrieben. Er besteht aus einer Gummikappe mit einem ventilartig wirkenden engen Schlitz. Man bringt diesen Gummiverschluss vor dem Sterilisieren auf das Reagenzglas oder den Kolben. Beim Sterilisieren öffnet sich nun infolge der Luftausdehnung das Ventil und lässt den Wasserdampf entweichen. Beim Erkalten entsteht durch Verdichten des Wasserdampfes in der Flasche ein Vacuum und die atmosphärische Luft drückt den Verschluss fest auf den Flaschenhals, so dass das Ventil luftdicht geschlossen ist.

C. Methoden der Verwendung der Nährböden zur Isolierung und Züchtung der Bakterien.

Die im vorhergehenden in ihrer Bereitung geschilderten Nährböden werden nun zur Isolierung und Züchtung der Keime benutzt. Dieselbe gelingt, wie später gezeigt werden soll, sicher und relativ einfach bei Verwendung der von Koch (1881) eingeführten festen, durchsichtigen Nährböden (Gelatine und Agar). Ursprünglich aber, solange man auf flüssige Nährböden angewiesen waren, war die Methoden der Isolierung außerordentlich zeitraubend und mühsam.

1. Uebersicht über die Methoden der Reinzüchtung auf flüssigen Nährböden.

a) Massenkultur.

Die ersten Reinkulturen von Mikroorganismen wurden von Pasteur[71] (1857) und Cohn[5] erzielt. Als Ausgangsmaterial dienten »Massenkulturen«.

In bakterienhaltigen Flüssigkeiten sind bei dem Antagonismus verschiedener Arten einzelnen Species im Kampf ums Dasein überlegen. Diese werden schließlich die Oberhand über andere gewinnen, und wenn man dann Spuren der Ausgangsflüssigkeit in eine neue Nährflüssigkeit überträgt, so besteht die Wahrscheinlichkeit, zumal wenn hier die ursprünglichen Lebensbedingungen vorliegen, eine Reinkultur zu bekommen.

Klebs[72] (Methode der fraktionierten Kultur) nahm eine Spur des Materials aus einer bakterienhaltigen Flüssigkeit mittels einer Kapillare, brachte das Material in sterile Nährlösung und wiederholte diesen Prozess mehrere Male, bis er eventuell diejenigen Bakterien rein erhielt, die in der Ursprungsflüssigkeit in überwiegender Menge vorhanden waren.

Auf diese Weise kann man wohl zur Züchtung einer bestimmten Art kommen, aber es ist nicht gesagt, dass diese die ursprünglich für die Reinzüchtung bestimmte war; und es ist schwer, bei nachträglicher Verunreinigung wieder die ursprüngliche Art rein zu erhalten.

Leichter gelingt die Isolierung sporenhaltiger Bakterien, die zuerst Roberts[73] erreicht hat. Da Sporen im Gegensatz zu den vegetativen Formen hohe Hitze gerade vertragen, so kann man sie durch die Erhitzungsmethode wohl von diesen trennen, aber sobald im Ausgangsmaterial ein Gemisch von verschiedenen, sporenhaltigen Bakterien enthalten ist, lässt die Methode schon wieder im Stich.

b) Die Reinkultur von einem Keim aus. (Verdünnungsmethode).

Brefeld[74] und in gleicher Weise Klebs gelang es dann, Reinkulturen, von einem einzigen Keim ausgehend, zu erzielen. Brefeld mischte das schimmelpilzhaltige Ausgangsmaterial so stark mit Wasser oder Nährflüssigkeit, bis in einem auf den Objektträger gebrachten Tröpfchen sich nur noch ein oder zwei Keime befanden. Dazu setzte er einen Tropfen Nährlösung, schützte den Kulturtropfen durch Anwendung hohlgeschliffener Objektträger vor der Verdunstung oder gab geringe Menge Gelatine zu, wodurch gleichfalls eine weite Entwickelung des eingebrachten Keims gewährleistet wurde.

Die Reinzüchtung von Bakterien auf Grund des Brefeldschen Prinzips der Verdünnung gelang zuerst Lister[75]. Er verdünnte soweit, dass ein oder zwei Tropfen der Verdünnung noch gerade einen Keim enthielten. Mit diesen Mengen impfte er sterile Nährlösungen und hatte so die Möglichkeit, in einer Reihe von Fällen nur einen Keim zu übertragen oder unter mehreren auch einmal mehrere einer Art und so Reinkulturen zu erzielen. Aber eine Sicherheit, dass nicht mehrere verschiedenartige Keime verimpft wurden, bestand nicht. Die Schwierigkeit steigerte sich natürlich, je mehr Arten in einem Gemisch vorhanden waren, und wuchs ins Unendliche, wenn es galt, alle Arten eines Gemisches zu isolieren.

Ein dem hohlgeschliffenen Objektträger ähnlicher Apparat, der es gestattet, aus dem hängenden Tropfen einen einzigen Keim herauszunehmen und von diesem ausgehend eine Reinkultur zu gewinnen, ist von Schouten[76] angegeben. Man bringt das starkverdünnte, bakterienhaltige Material auf ein Deckgläschen und in die Nähe einen Tropfen einer Nährlösung. Das Deckgläschen wird umgekehrt über eine feuchte Kammer gestülpt, in die von außen verschiebbar zwei sehr feine Glasnadeln hineinragen. Man kann unter Kontrolle des Mikroskops mit der einen Glasnadel einen Keim aus dem Tropfen herausfischen und ihn mit Hilfe der andern Nadel in den Nährmaterialtropfen überführen.

c) Kultur in Kapillaren.

Den Uebergang zur Reinzüchtung auf festen Nährsubstraten bildet die Kultur in Kapillaren nach SALOMONSEN[77]. Im bakterienhaltigen Blut entwickeln sich außerhalb des Körpers die verschiedenen Keime an verschiedenen Stellen und eine Vermischung findet wegen der Dickflüssigkeit des Blutes und der schnellen Gerinnung nicht statt. Diese Beobachtung führte SALOMONSEN zu der Methode der Züchtung in Kapillaren. Er fing das bakterienhaltige Blut in sterilen Kapillarröhren auf und sah sich an verschiedenen Stellen Kolonieen, die der Art entsprechende Differenzen in der Form u. s. w. erkennen ließen, entwickeln. Nach Oeffnung des Röhrchens an der Stelle einer bestimmten Kolonie kann man mit steriler Nadel diese abimpfen und das Material in steriler Flüssigkeit als Reinkultur weiterzüchten.

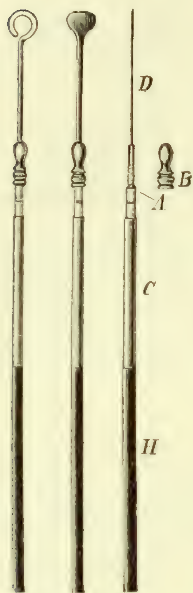
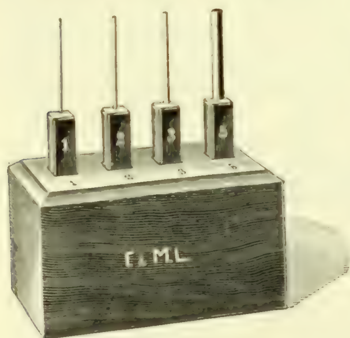


Fig. 27.

2. Methoden der Züchtung und Isolierung der Bakterien auf festen Nährböden.

Während in Flüssigkeiten stets eine Vermischung differenter Keime stattfinden muss, werden auf einem festen Nährmedium verschiedene an verschiedene Stellen gelangte Keime an diesen Orten getrennt und isoliert zur Entwickelung kommen. Dies Prinzip benutzte R. KOCH (l. c. 1881) zur Reinzüchtung und Isolierung der Bakterien vermittelst fester Nährböden. Da er dazu durchsichtige Nährböden verwandte, so schuf er noch die Möglichkeit, mikroskopisch die Wachstumseigentümlichkeiten der einzelnen Kolonieen zu studieren und damit die Differentialdiagnose von Arten, deren Einzelindividuen morphologisch sich gleich verhalten, zu erleichtern. Da bei der Verwendung fester Nährböden etwa aus der Luft eindringende Keime nur lokalisiert am Ort ihres Haftens auf der Nährfläche sich vermehren können, so kann die Gefahr der Verunreinigung durch sie weniger in Betracht kommen.


Fig. 28.

Zum Impfen benutzt man mit dem betreffenden Material infizierte Platindrähte, die eventuell an der Spitze zu einer Oese umgebogen und in Glasstäben eingeschmolzen oder in besondere von KOLLE angegebene Halter (Fig. 27) eingeschraubt sind. Um zu vergleichenden Untersuchungen immer Oesen von konstantem Durchmesser herstellen zu können hat CZAPLEWSKI einen Satz von Oesenmaßstäben verschiedener Dicke konstruiert (Fig. 28).

a) Methode der Objektträgerkultur.

Ursprünglich verfuhr KOCH so, dass er verflüssigte Gelatine auf Objektträgern ausgoss, den Nährboden hier bis zur Zähflüssigkeit erstarren ließ und dann mit einer sterilisierten Platinnadel eine Spur

des Impfmaterials in Strichen über die ganze Gelatinefläche verteilte. Es blieb dann von Strich zu Strich weniger Material hängen, und die in den letzten Strichen liegenbleibenden Keime kamen schließlich vereinzelt an getrennten Stellen nach dem Erstarren der Gelatine zur Entwickelung, ohne sich mit benachbarten vermischen zu können. Um ein Austrocknen der Gelatine und die Luftinfektion zu vermeiden, werden die geimpften Objektträger in feuchte Kammern, wie sie bei den Kartoffelkulturen beschrieben sind, eingelegt (cf. S. 449).

b) Das Plattenverfahren (nach Koch).

Um die Keime in der Gelatine noch besser zu verteilen, ging dann Koch zum Verfahren der Plattenkulturen über (1883).

Man bedarf für diese Methode Glasplatten von Objektträgerdicke, deren Breite und Länge man mit Rücksicht auf die Größe und Breite

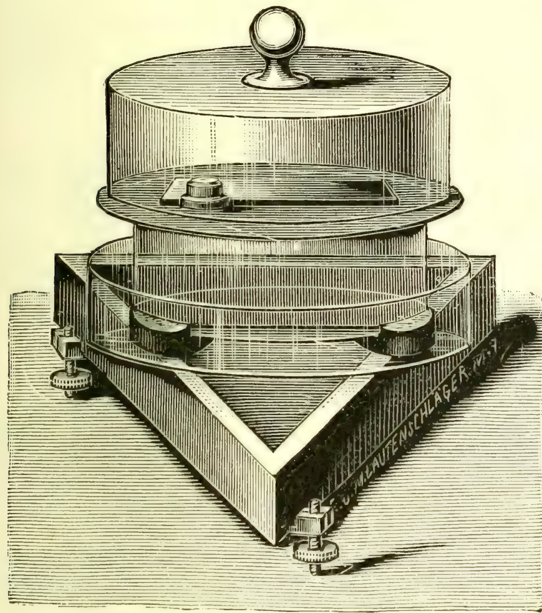


Fig. 23.

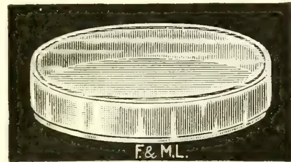


Fig. 24.

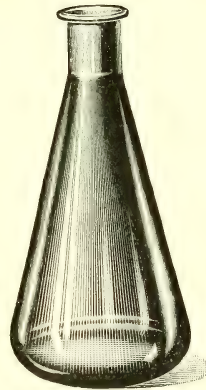


Fig. 25.

des Objekttisches so bemisst, dass alle ihre Punkte unter dem Mikroskop betrachtet werden können. Um die Gelatine auf die Platte in gleichmäßiger Schicht auszugießen, benutzt man einen besondern Nivellierungsapparat (Fig. 23). Derselbe besteht aus einem mit Stellschrauben versehenen Holzdreieck, auf das eine offene Schale gestellt wird. In diese kommt eine kleinere, mit Wasser und Eisstücken gefüllte Schale, die von einer matten Glasplatte überdeckt ist, auf Korkfüßen zu stehen. Diese Scheibe wird durch eine Dosenlibelle horizontal eingestellt. Auf die Glasplatte kommen die mit Gelatine zu beschickenden Platten. Zum Schutz vor Luftverunreinigung kann eine Glasglocke übergestülpt werden.

Die wichtigsten Glasgefäße zur Züchtung sind ferner Reagenzgläser, Petrischalen (Fig. 24), kleine, weitbauchige Kolben nach Erlenmeyer (Fig. 25), Schalen zu Massenkulturen nach Kolle (Fig. 26).

Beim Plattenverfahren wird die verflüssigte Gelatine bereits vor dem Ausgießen infiziert, wodurch die Keime auf eine größere Menge Gelatine verteilt werden. In dieser Methode der Impfung in verflüssigte Gelatine vereinigte Koch in genialer Weise die Vorzüge des Pasteur'schen Verdünnungsprinzips mit dem Prinzip der festen Nährböden. Das Verfahren gestaltet sich folgendermaßen: Es wird ein Röhrchen mit verflüssigter Gelatine mittels ausgeglühter Platinnadel mit einer Spur des zu untersuchenden Materials geimpft. Ist es eine Flüssigkeit, so wird je nach dem Keimgehalt eine bis mehrere Oesen in die flüssige Gelatine übertragen. Festes Material wird mit einem Platinspatel an den Innenwänden des Reagenzglases verrieben und dann in der Gelatine gleichmäßig verteilt oder vorher in einer Reibschale mit steriler Kochsalzlösung zerquetscht und ösenweise übertragen. Beim Impfen wird das Reagenzglas zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand so eingeklemmt, dass das offene Ende auf Ring- und kleinem Finger ruht. Durch drehende Bewegung wird der Wattepfropf mit Zeigefinger und Mittelfinger der andern Hand von deren Rückenfläche aus herausgezogen. Bei der Impfung wird die Platinöse schreibfederartig in der rechten Hand gehalten. Man hat darauf zu achten, dass der Inhalt der Oese gänzlich

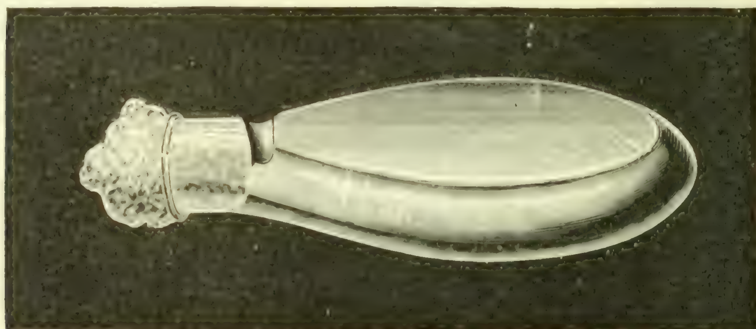


Fig. 26.

in die Gelatine hineingelangt; die aus dem Röhrchen zurückgezogene Oese muss leer sein. Nach erfolgter Infektion wird der Wattepfropf wieder aufgesetzt, und das Material durch Drehen, Senken und Heben des Röhrchens gleichmäßig verteilt.

Ist das Ausgangsmaterial einigermaßen bakterienreich, so genügt die im Gelatineröhrchen erzielte Verdünnung nicht, um später isolierte Kolonieen zu erhalten. Man überträgt dann, indem man ein zweites Röhrchen mit verflüssigter Gelatine in der gleichen Weise wie das erste und parallel mit diesem hält, mit ausgeglühter Platinöse eine geringe Menge des Inhalts des ersten Röhrchens in das zweite, eventuell impft man noch aus dem zweiten in ein drittes und aus diesem in ein viertes. Auf diese Weise erzielt man von Röhrchen zu Röhrchen eine Abnahme der Keimzahl. Der Inhalt der infizierten Röhrchen wird nun auf die vorher auf den Nivellierungsapparat gelegten Platten so ausgegossen, dass er allseitig noch um etwa 1 cm vom Rand entfernt bleibt. Die geimpften Platten werden in einer feuchten Kammer auf Glasbänken übereinander aufgestellt. Die beim schnellen Erstarren der Gelatine an verschiedenen Stellen liegengebliebenen Keime wachsen später zu isolierten Kolonieen aus.

Bei der Verdünnung in der Gelatine findet eine so ausgedehnte Keimtrennung wie in Flüssigkeiten nicht statt, was ja bei der zähen Konsistenz des Mediums ohne weiteres verständlich ist. Da, wo es sich um genaue quantitative Bestimmung der Keimzahl handelt, nimmt man deshalb besser nach Hueppe die ersten Verdünnungen in Flüssigkeiten vor.

c) Modifikationen des Plattenverfahrens.

α) Ersatz der Platten durch Petrische Schalen.

Das Kochsche Plattenverfahren wird in der ursprünglichen Form heute zumeist nicht mehr geübt, ist jedoch im Prinzip das gleiche geblieben; man hat nur die Platten durch bequemere Doppelschälchen ersetzt, bei denen ein Abfließen der Gelatine vermieden wird, wodurch das Arbeiten mit dem umständlichen Nivellierungsapparat und die Benutzung der feuchten Kammer sich erübrigt. Die Doppelschälchen (cf. Fig. 25) sind ursprünglich von Salomonsen (l. c.), später von Babes[78] und Petri[79] empfohlen worden und gehen allgemein unter dem Namen der Petrischen Schälchen. Petri[80] stellt sie neuerdings aus dunklem Glas her und versieht sie am Boden mit einer Rille, die das Aufeinanderstellen vieler Schälchen erlaubt, ohne dass die oberen abgleiten.

M. Beck[81] hat eine Kulturschale angegeben, bei der der Deckelrand einen ringförmigen Falz besitzt, der in die Unterschale hineinpasst. Kehrt man den Deckel um und setzt die Unterschale von oben ein, so kann man den zwischen beiden Hälften befindlichen Wall durch Wasser oder Paraffin absperren und dadurch eine Verdunstung im Innern der Schale verhüten. Durch seitlich in den Deckel eingeschmolzene Glasröhren kann eine Durchleitung von Gas erfolgen, was die Benutzung dieser Schalen zur Anaërobenzüchtung (cf. p. 460 ff.) ermöglicht.

β) Methode der »Rollröhrchen« (v. Esmarch[82]).

Die Benutzung von Platten oder Schälchen fällt ganz weg bei einer Modifikation des Plattenverfahrens von v. Esmarch. Bei diesem Verfahren der »Rollröhrchenkultur« wird das in der gewöhnlichen Weise infizierte Gelatineröhrchen mit einem über den Wattepfropf gezogenen, fest schließenden Gummipfropf bedeckt. Darauf wird die Gelatine in dünner Schicht längs den Innenwänden des Reagenzglases zum Erstarren gebracht, indem man dies in eine Schale mit Eiswasser fast horizontal einlegt und um die Längsaxe rollt.

Prausnitz[83] konstruierte zum Ausrollen einen besondern Rotationsapparat. Andere rühren von Körber[84] und Nuttal[85] her. Schill[86] verteilte die Gelatine längs den Wänden des Glases in der Weise, dass er in die verflüssigte und geimpfte Gelatine ein zweites engeres, steriles Reagenzglas so hineinschob, dass der Nährboden sich zwischen beiden ausbreiten musste.

γ) Methode von Soyka[87].

Andere Modifikationen des Plattenverfahrens bezwecken eine Ersparnis an Gelatine und Platten. Bei dem Soykaschen Verfahren wird die flüssige Gelatine in mehrere auf dem Boden einer Doppelschale befindlichen Ausschliffe eingegossen, die nacheinander von einem ausgehend infiziert werden. Man kann nach Heim (Lehrb.) auch eine einfache Glasplatte ohne Ausschliffe benutzen.

δ) Methode von Agarplatten.

Bei der Verwendung des Agars benutzt man fast ausschließlich nur Petrischalen, da das Agar auf den randlosen Glasplatten nur sehr schlecht

haftet. (v. Esmarch suchte das durch Zusatz von Gummi arabicum zum Agar zu vermeiden.) Da das Agar ferner sehr leicht erstarrt, so erfordert das für die Gelatine beschriebene Verfahren viel größere Schnelligkeit des Arbeitens und ein zu frühzeitiges Wiedererstarren des Agars ist häufig nicht zu vermeiden. In der Regel begnügt man sich daher bei der Verwendung von Agar mit einer oberflächlichen Aussaat nach dem Prinzip der alten Kochschen Objektträgerkulturen. Das in Schalen ausgegossene Agar wird erst nach dem Erstarren oberflächlich infiziert. Das zu impfende Material, von dem bei hohem Bakteriengehalt eventuell vorher noch Verdünnungen in steriler Bouillon angelegt werden müssen, wird zu dem Zweck mit einer Platinöse oder einem vorher sterilisierten und infizierten kleinen Pinsel (Kruse[88]) über die ganze Oberfläche der Platte gestrichen. M. Neisser[89] infiziert ein steriles Wattebäuschchen mit dem auszusäenden Material und streicht damit einmal über die Platte. An dem Ausstrich wird ein zweites Wattebäuschchen infiziert und damit ein Impfstrich parallel dem ersten angelegt, dieser dient wieder als Impfmaterial für ein drittes Wattebäuschchen und so fort über die ganze Platte. Die erwähnten Verfahren bieten den Vorteil, dass man ausschließlich leicht abimpfbare Oberflächenkolonieen erhält. Will man jedoch auch Tiefenwachstum von Kolonieen beobachten, so übergießt man einen Teil der geimpften Agarfläche mit einen zweiten Schicht sterilen Agars.

ε) Modifikation des Plattenverfahrens für flüssige Nährböden.

Für die Keimtrennung in flüssigen Nährmedien nach dem Prinzip der Plattenmethode ist eine Methode von Drossbach[90] ausgearbeitet. Sterile Glasplatten, die mit gepressten oder geschliffenen Vertiefungen von 2—3 mm Tiefe versehen sind, werden mit einer Aufschwemmung der bakterienhaltigen Substanz in Bouillon übergossen. Das Impfmaterial ist so verdünnt, dass 2—3 ccm weniger als 1000 lebensfähige Keime enthalten. Mit ungeleimtem, sterilisiertem Papier wird der Ueberschuss der Flüssigkeit von der Platte entfernt, so dass diese nur in den Vertiefungen zurückbleibt. Die Bebrütung der Platten erfolgt in feuchten Kammern. Ist in einer Vertiefung nur ein Keim vorhanden, so wird wie hier eine Reinkultur entstehen. Ein ähnliches Verfahren hat Holten[91] beschrieben. Er hat außerdem eine mit einer Anzahl von Stiften versehene sterile Platte nach erfolgtem Wachstum so auf die Kulturplatte gebracht, dass die Stifte in die einzelnen Bouillontropfen hineinragten. Mit Hilfe dieser infizierten Stifte impfte er dann eine Gelatineplatte. Die Glasplatten kann man durch Petrischälchen ersetzen, die mit erstarrtem Paraffin ausgefüllt und in die Vertiefungen mit Hilfe eines Korkbohrers eingelassen sind.

3. Die Züchtung von Bakterien in sauerstofffreier Atmosphäre.

Das Wachstum mancher Bakterienarten wird durch die Anwesenheit von Luftsauerstoff gehemmt (anaërobe Bakterien). Es ist deshalb der Sauerstoff sowohl aus dem Nährmedium wie aus dem umgebenden Raum auszutreiben. Die Befreiung des Nährmediums von Sauerstoff geschieht auf einfache Weise mittels Austreiben der Luft durch Kochen. Zweckmäßig benutzt man zur Anaërobenzüchtung überhaupt Nährböden, die mit reduzierenden Substanzen, Zucker, ameisensaures Natron, 0,3—0,5%, indigschwefelsaures Natron, 0,1%, (nach dem Vorgang von Kitasato & Weyl[92]) versetzt sind. Hammerl[93] empfiehlt als reduzierendes Mittel das

Schwefelammonium (Ammoniumsulfydrat). Nach TRENCKMANN[94] gestattet der Zusatz von Schwefelalkali auch streng anaëroben Arten die Entwicklung bei Zutritt von Luft. (Zusatz von 4—10 Tropfen 10% Na_2S Lösung, in 10 ccm Bouillon, 2 Tropfen zu 20 ccm Agar.)

Umgekehrt hindert der Zusatz oxydierender Mittel nach KITASATO & WEYL (l. c.) das Wachstum der Anaëroben. 0,5% chlorsaures Kali, 0,05% chromsaures Natrium heben das Wachstum der Anaëroben auf, ohne anaërobe Arten zu beeinträchtigen.

Um in Anaërobenkulturen das gebildete eventuell schädlich auf das Wachstum der Kultur wirkende Gas zu entfernen, leitet es EPSTEIN[94a] durch ein Glasröhrchen, dem ein BUNSENsches Lippenventil aufgesetzt ist, aus dem Kulturgefäß nach außen in einen dem Glasrohr dicht aufsitzenden mit 2% Borsäurelösung gefüllten glockenförmigen Glastrichter.

Das Wachstum von Anaëroben kann ohne besondere Kautelen bisweilen in der Symbiose mit anderen Bakterien erfolgen, sei es, dass der Sauerstoff durch die anaëroben Arten vollständig verbraucht wird oder dass nach KEDROWSKY[95] durch die Aëroben Stoffe gebildet werden, die ähnlich wie die reduzierenden Substanzen das Wachstum der anaëroben auch bei Sauerstoffgegenwart gestatten. Nach den Untersuchungen von SCHOLTZ[96] scheint allerdings die erste Annahme die richtige zu sein.

Der Ausschluss des Sauerstoffe von dem im Gefäß befindlichen Nährmedium wird auf verschiedene Weise erreicht*).

a) Beschränkung des Luftzutritts.

R. KOCH (l. c., 1884) erreichte sie dadurch, dass er über die geimpften Gelatineplatten Glimmer- oder Marienglasplatten legte. Das Glimmerblatt schmiegt sich vermöge seiner Elastizität vollständig an die Gelatineplatte an und hindert den Luftzutritt. SANFELICE[97] modifizierte dies Verfahren, indem er statt der Glimmerplatten eine Glasplatte auflegte, die darunter befindliche Luft herauspresste und den Rand dieser Platte rings mit Gelatine umgoss. GAFFKY[98] und nach ihm W. & R. HESSE[99] und LIBORIUS[100] verhinderten Luftzutritt durch Ueberschichtung des Nährmediums. GAFFKY brachte das Material ins Innere einer gekochten Kartoffel und verschloss die Zutrittstelle wieder mit Kartoffelmasse. HESSE überschichtete mit Gelatine. LIBORIUS endlich legte Stichkulturen in hochgeschichtetem Nährboden an und überschichtete hier die Einstichstelle mit Gelatine.

Es genügt jedoch auch, eine einfache Stichkultur in einer hohen Schicht des Nährmediums anzulegen, von dessen tieferen Partieen auch ohne Abschluss die Luft genügend ferngehalten wird.

v. ESMARCH[82] erzielte Luftabschluss in seinen Rollröhrchen in der Weise, dass er den Innenraum des ausgerollten Röhrchens mit steriler Gelatine ausgoss. Um dabei ein Schmelzen des dünnen Gelatineüberzuges durch die erwärmte, verflüssigte Gelatine zu vermeiden, muss das Rollröhrchen während der Prozedur in ein Glas mit Eiswasser gestellt werden.

Die Kultur im frischen Hühnerei nach HUEPPE gewährt gleichfalls Luftabschluss, vorausgesetzt, dass man die Schale des Eies vollständig mit Lack überzieht. Im nicht präparierten Ei besteht dagegen kein

---

*) Zum Nachweis des vollständigen Stauerstoffmangels fügt man etwas konzentrierte, alkoholische Methylenblaulösung dem Nährboden zu oder bringt die Farblösung in ein Schälchen in den zur Züchtung benutzten Raum. Bei Sauerstoffabschluss entfärbt sich durch Reduktion das Methylenblau.

strenger Ausschluss der Luft, da durch die Schale stets geringe Mengen von Sauerstoff diffundieren.

b) Die Verdrängung der Luft.

Man kann die Luft entweder ganz austreiben und im Vacuum züchten oder die Luft durch das Nährmedium selbst oder durch ein indifferentes Gas verdrängen.

α) Austreibung der Luft und Züchtung im Vacuum.

Das Absaugen der Luft geschieht mit einer Luftpumpe (Fig. 29) oder Wasserstrahlpumpe (Fig. 30). Das einfachste Verfahren ist das von Gruber[101]. Er verengt lange Reagenzgläser im oberen Drittel zu einem Hals (Fig. 31), nach dem Sterilisieren wird mittels eines Kapillartrichters die Nährlösung eingeführt, zu der man wegen der beim Evakuieren erfolgenden Eindickung auf 10 ccm noch 2 ccm sterilen destillierten Wassers hinzufügt. Nach Infektion wird der Wattepfropf bis zur Verengerungsstelle vorgeschoben und darüber ein Gummipfropf eingesetzt, der mittels eines durch seine Bohrung gesteckten Rohres mit der Luftpumpe in Verbindung steht. Handelt es sich um Nährböden mit gelatinierenden Substanzen, so wird das Glas während der Evakuierung in ein Wasserbad gestellt, dessen Temperatur so gewählt ist, dass sich das Nährmedium flüssig erhält. Nachdem alle Luft ausgepumpt ist, wird die verengte Stelle abgeschmolzen. Bei gelatinierenden Nährmedien kann der Inhalt des Röhrchens alsdann ausgerollt werden. In der gleichen Weise wie in Röhrchen kann man die Evakuierung in flachen Gefäßen vornehmen und das gelatinierende Substrat am Boden des Gefäßes als Plattenkultur zum Erstarren bringen.

Zupnik[102] erzeugte das Vacuum zur Züchtung der Anaëroben auf folgende Weise: Er benutzte cylindrische Kulturgefäße, die an beiden Enden verjüngt und mittels Glashähnen luftdicht abschließbar sind. Nach Einfüllen der Nährlösung, Sterilisation und Impfung wird an das eine Ende des Gefäßes mittels eines Gummischlauches ein Glasrohr angefügt und dies mit Quecksilber gefüllt. Dann wird die Oeffnung des Rohres mit dem Finger zugehalten, der Apparat umgestülpt nnd unter Quecksilber gebracht. Nunmehr wird der untere Hahn geöffnet. Es entsteht nach dem Prinzip der Toricellischen Leere beim stattfindenden Ausfließen der Nährlösung ein absolutes Vacuum im Apparat. Ist ein gewisser Teil des Nährmediums ausgesogen, so wird der Hahn wieder geschlossen; die Entwicklung der verimpften Keime kann nunmehr unter anaëroben Verhältnissen erfolgen.

β) Verdrängung der Luft durch das vorher ausgekochte Nährmedium.

Roux[103] saugt die ausgekochte Gelatine in das Mittelstück eines pipettenartigen Gefäßes, das nach der Impfung an beiden Enden zugeschmolzen wird.

Wright[104] hat eine sehr einfache Vorrichtung angegeben, um bei Verdrängung der Luft durch das Nährmedium Anaërobe gleichzeitig mit Aëroben züchten zu können. Eine Pipette mit kleinem Bauchstück ragt durch den Wattepfropf in ein Reagenzglas mit Bouillon hinein. Zwischen Bauch- und Halsteil der Pipette ist ein Stückchen Gummischlauch eingeschaltet. Nach Sterilisation und Impfung des ganzen Apparates wird die infizierte Flüssigkeit in die Pipette gesogen, bis sie oberhalb des Gummizwischenstückes steht. Durch Hineinschieben des oberen Rohrstückes in den Apparat wird das Gummizwischenstück geknickt. In dem auf diese Weise abgeschlossenen Bauch der Pipette gelingt die Züchtung

anaërober Arten. Bei obligaten Anaëroben bleibt die Bouillon außerhalb der Pipette klar.

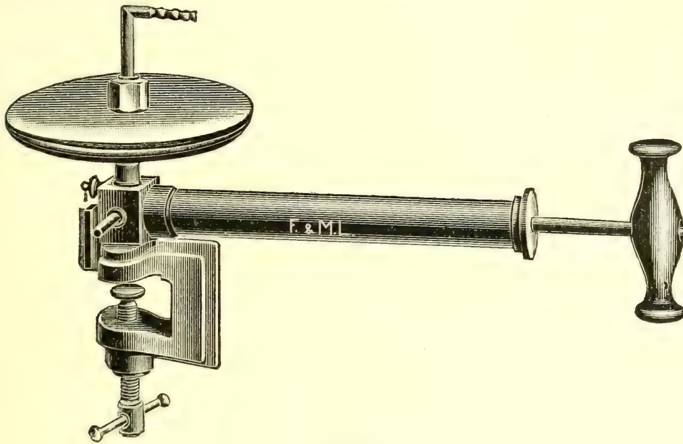


Fig. 29.

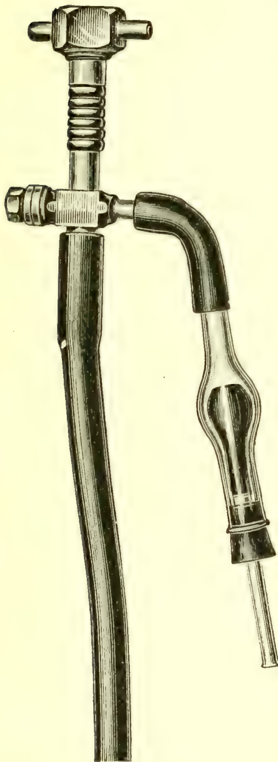


Fig. 30.



Fig. 31.

Am gebräuchlichsten ist das folgende Verfahren:

γ) Verdrängung der Luft durch ein anderes Gas.

Dasselbe muss natürlich indifferent für das Wachstum sein. Dies ist bei Wasserstoff im wesentlichen der Fall, während andere Gase, wie

Kohlensäure, Leuchtgas u. s. w., nach Untersuchungen von FRÄNKEL[105] und anderen die Mikroorganismen schädigen.

Die Züchtung unter Wasserstoff wurde zuerst von HAUSER[106] empfohlen. Die Herstellung des Gases erfolgt in einem KIPP-schen Apparat (Fig. 32). Das Gas passiert vor der Verwendung zwei Waschflaschen, die mit verdünnter Jod-Jodkalilösung resp. mit alkalischer Pyrogallussäure gefüllt sind, um vollständig von Säuredämpfen und Sauerstoff befreit zu werden.

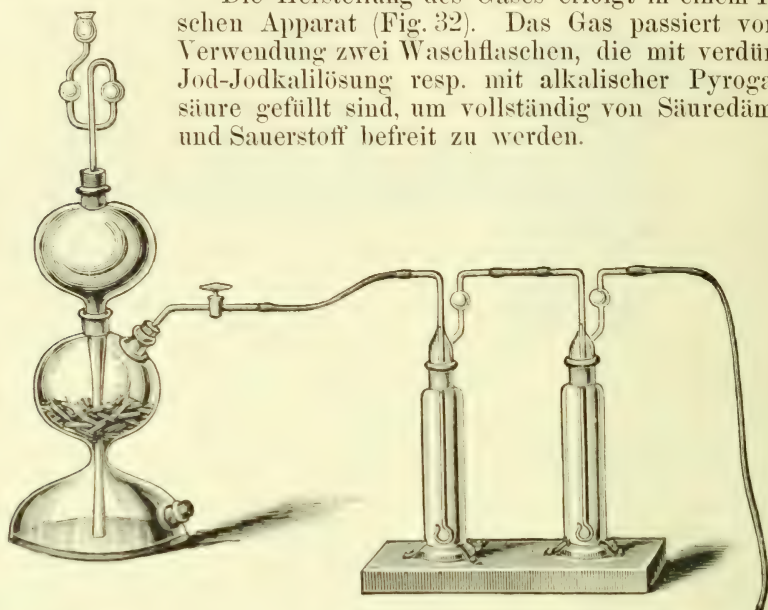


Fig. 32.

Die Verdrängung der Luft durch den Wasserstoff findet im Prinzip in der Weise statt, dass mittels eines Zu- und Ableitungsrohres Wasserstoff durch das im luftdicht verschlossenen Gefäß befindliche Nährmedium oder durch den Raum, in dem die geimpften Platten aufgestellt sind, durchgeleitet wird. Nachdem alle Luft verdrängt ist, wird zuerst die Zuleitungs- und dann die Ableitungsstelle luftdicht abgeschlossen.

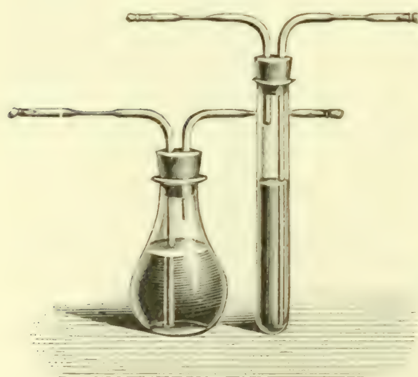


Fig. 33.

Soll der Wasserstoff die Luft aus Reagenzgläsern oder Kölbchen, in denen sich das geimpfte Nährmaterial befindet, verdrängen, so benutzt man am einfachsten eine Versuchsanordnung, die von HUEPPE[107] und C. FRÄNKEL[108], unabhängig voneinander angegeben wurde. In der Oeffnung des Gefäßes (Fig. 33) sitzt ein mit zwei Durchbohrungen versehener Gummipfropfen; in der einen Durchbohrung steckt ein Glasrohr, das nur etwas über Unterfläche des Gummipfropfens reicht und rechtwinklig abgebogen ist. Durch die andere geht ein gleichfalls rechtwinklig abgebogenes Rohr bis nahe auf den Boden des Gefäßes. Durch das letztere wird der Wasserstoff zugeleitet, und nachdem die Durchleitung

genügend lange stattgehabt hat, werden beide Röhrchen an einer verengerten Stelle abgeschmolzen. Zur Durchleitung durch verflüssigte, feste Nährsubstrate stellt man das Kulturgefäß in einem Wasserbad von entsprechender Temperatur. Auf dem gleichen Prinzip wie die HUEPPEschen und FRÄNKELschen beruhend sind Gefäße von PETRI & MAASSEN[109] angegeben (Fig. 33 a) bei denen Zu- und Ableitungsrohr angeblasen sind und der Verschluss durch Kautschukpfropfen am Ausführungsrohr und durch einen Gummischlauch mit eingeführtem Glasstab am Zuführungsrohr geschieht. Sehr einfach ist eine von ROUX ausgebildete und von HEIM (Lehrb.) modifizierte Methode für Reagenzglaskulturen, bei der nur die Zuleitung des Gases durch ein besonderes Rohr erfolgt. Das Reagenzglas wird nach der Impfung an seinem oberen Teil zu einer engen Röhre ausgezogen. Durch die Verengerung wird eine mit dem KIPPschen Apparat verbundene Kapillare eingefügt und das Gas mittels dieser 5—10 Minuten durch das flüssige oder verflüssigte Nährmedium geleitet. Alsdann erfolgt die Zuschmelzung des Reagenzglases, ohne vorherige Unterbrechung der Durchleitung an der verengerten Stelle. Nur bei Anlage von Rollkulturen ist unmittelbar vor dem Verschließen das Kapillarröhrchen herauszuziehen.

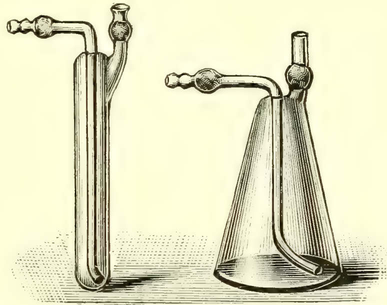


Fig. 33 a.

HESSE[62] gab das folgende Verfahren an, das sich jedoch nur für feste Nährböden in Reagenzgläsern eignet. Das geimpfte Reagenzglas wird, nachdem der Wattepfropf einige Centimeter in das Glas hineingeschoben ist, umgekehrt und in Quecksilber eingetaucht. Nun leitet man mittels eines am Ende umgebogenen Glasröhrchens Wasserstoff in das Reagenzglas und entfernt das Rohr nach Verdrängung der Luft. Zur Züchtung bleibt das Reagenzglas umgekehrt in Quecksilber stehen.

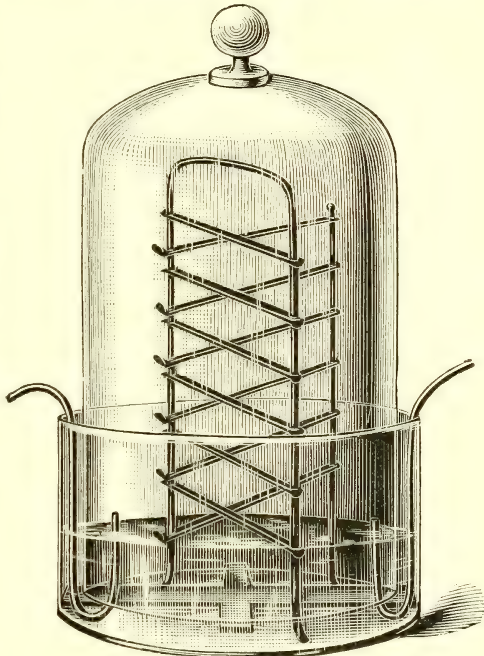


Fig. 34.

Um **Plattenkulturen** in Wasserstoffatmosphäre zu züchten, ist es nötig, dieselben in einem luftdicht abgeschlossenen Raum aufzustellen, der eine Vorrichtung zum Zuleiten des Wasserstoffs und zum Ableiten der Luft besitzt. Als der Typus eines derartigen Apparates zum Aufbewahren von Platten unter Wasserstoffatmosphäre kann der Anaërobenapparat von BOTKIN[110] (Fig. 34) gelten. Er besteht aus einer Glasglocke,

die in einer tiefen Untersatzschale steht und mit Bleirohr beschwert ist. Auf dem Boden der letzteren befindet sich ein Bleikreuz und darüber, von der Glocke bedeckt, ein Einsatz zur Aufnahme von Doppelschalen. In die Glocke wird auf der einen Seite ein U förmig gebogener Schlauch, der mit einem Wasserstoffapparat in Verbindung steht, bis zu der Kuppe eingefügt und in der gewünschten Form durch einen eingesteckten Kupferdraht festgehalten. Ein gleichfalls U förmig gebogener Schlauch, von dem nur ein kürzerer Schenkel unter die Glocke geht, dient zur Ausströmung des Gases. Die Dichtung der Glocke gegen die Schale erfolgt durch eine Schicht flüssigen Paraffins.

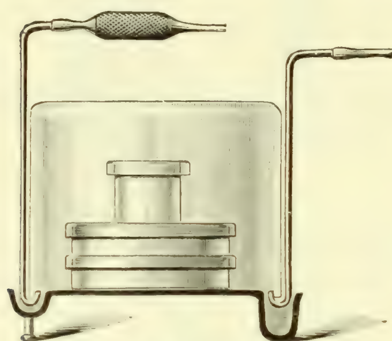


Fig. 35.

Nachdem im Botkinschen Apparat die geimpften Platten auf dem Gestell aufgestellt sind, kommt auf dessen unterste Etage eine Schale mit Pyrogallussäurelösung, der unmittelbar vor dem Aufsetzen der Glasglocke einige Tropfen Kalilauge zugefügt werden (näheres s. unter c folgende Seite). Nunmehr wird Wasserstoff zugeleitet, die Ausströmungsöffnung aber bleibt vorerst verschlossen, so dass die Luft zunächst durch das Paraffin hindurch entweicht. Nach einigen Minuten öffnet man das Ableitungsrohr und entzündet das Gas an einem dort eingefügten, spitzverengten Glasrohr. Ist alle Luft verdrängt, so muss das Wasserstoffgas mit ruhiger Flamme brennen. Nunmehr wird die Gaszuleitung unterbrochen und die Schläuche werden herausgezogen.

Blücher[111] konstruierte einen ähnlichen Apparat, in dem der Abschluss statt durch Paraffin durch Glycerinlösung bewirkt wird.

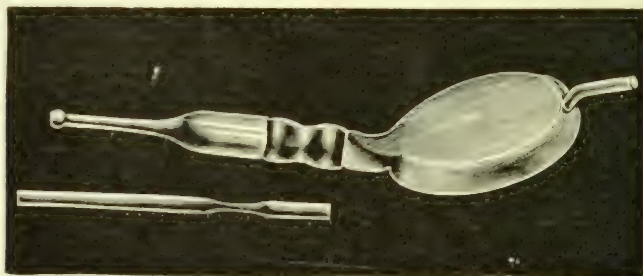


Fig. 36.

Im Prinzip dem Botkinschen Apparat ähnlich ist ferner der Apparat zur Anaërobenzüchtung von Hesse[62] (Fig. 35). Er besteht aus einer Metallplatte mit einer breiten und tiefen Rinne, die zur Hälfte mit Quecksilber gefüllt ist. Ueber dieser Rinne steht eine Glasglocke, in die die Kulturgefäße zu stehen kommen. Die Füllung der Glocke mit Wasserstoff geschieht durch U-förmig gebogene Röhren, die unter das Quecksilber eingeschoben werden.

Um Einzelplatten unter luftdichtem Abschluss einer Wasserstoffatmosphäre auszusetzen, konstruierte Kitasato[112] (Fig. 36) ein flaches, birnenförmiges Gefäß, ähnlich den Kolleschen Schalen für

Massenkulturen mit einer weiteren und einer gegenüberliegenden engeren Oeffnung. Durch die weitere Oeffnung erfolgt das Eingießen des verflüssigten, geimpften Nährmaterials und die Einleitung des Wasserstoffs mit Hilfe eines aufgesetzten Gummischlauches. Nach Durchleitung erfolgt Abschmelzung des Zu- und Ausführungsendes.

Arens[113] konstruierte eine ähnliche Vorrichtung, bestehend aus Schale mit aufgeschliffenem Deckel und luftdicht eingesetztem Zu- und Ableitungsrohr. Der dichte Abschluss des Deckels erfolgt durch Umlegen eines Gummibandes.

Andere Apparate der Anaërobenzüchtung unter Wasserstoff sind von Novy[114], Gabrischewsky[115], Zettnow[116], Kamen[117], Epstein[118] u. a angegeben.

c) Absorption des Luftsauerstoffs durch chemische Mittel.

Bei den bisherigen Verfahren wurde die Luft mechanisch ausgetrieben und eventuell durch ein anderes Gas ersetzt. Eine andere Methode beruht darauf, den für die Anaërobenzüchtung allein schädlichen Bestandteil der Luft den Sauerstoff durch Absorption zu entfernen. Es geschieht dies durch alkalische Pyrogallussäure. Die Bakterien wachsen dann in der übrigbleibenden Atmosphäre bestehend aus Stickstoff und Kohlensäure mit geringen Spuren von Kohlenoxyd. Buchner[119] hat dies Verfahren zuerst angewandt. Er bringt in ein größeres reagenzglasähnliches Gefäß (Fig. 37) 1 g Pyrogallussäure und dazu mit einer Pipette 1 ccm einer $^{1}/_{10}$ prozentigen Kalilauge. Auf dem Boden des Gefäßes befindet sich ein kleines Drahtgestell, auf das nunmehr das geimpfte Reagenzglas zu stehen kommt, nachdem sein Wattepfropfen etwas gelockert ist. Das ganze wird mit einem luftdicht schließenden Gummistopfen verschlossen, der noch mit Paraffin abgedichtet werden kann. Es erfolgt nun im Innern des Apparates eine Absorption des Sauerstoffs durch die alkalische Pyrogallussäure. Um ein Wachstum hintanzuhalten, solange noch Sauerstoff vorhanden ist, kann man die geimpften Röhrchen zunächst einige Zeit auf Eis stellen.

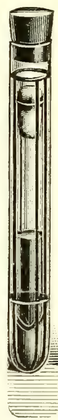


Fig. 37.

Die Absorptionsmethode eignet sich auch für Platten, die man nach Arens (l. c.) unter einen luftdicht abschließbaren Exsiccator bringt, in dem sich die alkalische Pyrogallussäure befindet.

Klein[120] stellt die anaërob zu züchtenden Platten unter eine Glasglocke, die unten gegen eine Glasplatte abgedichtet ist. Durch eine Tubulatur in der Glasglocke erfolgt die Evakuierung mittels einer Wasserstrahlluftpumpe. Unter der Glocke steht ferner eine U-förmige Röhre mit einem geschlossenen und einem offenen Schenkel, die mit 60prozentiger Kalilösung gefüllt ist. Unter dieser Röhre liegt trockene Pyrogallussäure angehäuft. Beim Auspumpen der Luft steigt die Kalilauge im offenen Schenkel in die Höhe und ergießt sich durch einen angeschmolzenen Glasheber auf die Pyrogallussäure.

Da bei diesem Verfahren das Verhältnis der absorbierenden Fläche zum Luftinhalt ein nicht sehr günstiges ist, hat Slupsky[121] unter Berücksichtigung dieses Faktors einen Apparat konstruiert, bei dem eine möglichst große absorbierende Fläche einem geringen Luftinhalt entspricht. Die geimpfte Agarschale kommt offen auf einem Dreifuß in eine große Schale über ein Gefäß mit alkalischer Pyrogallussäure zu stehen, über die Platten und die Schale mit der Pyrogallussäure kommt

eine Glasglocke mit aufgeschliffenem Rand. Der Raum zwischen der Außenwand dieser Glocke und der Innenwand der Schale wird mit Paraffin ausgegossen, wodurch ein Eindringen der Luft vermieden wird.

HAMMERL[93] züchtete Anaëroben mittels des Verfahrens der Sauerstoffabsorption durch Pyrogallussäure direkt in Petrischalen. Er benutzte Schalen, die einen sorgfältig aufgeschliffenen Deckel haben und befestigte an der Innenseite des Deckels mit Wachs oder Paraffin eine Platte aus dicke, porösen Papierstoff, die er mit alkalischer Pyrogallussäurelösung tränkte. Das Ganze verschloss er durch ein Gummiband.

Züchtung der Anaëroben im hängenden Tropfen.

Mit Hilfe der Absorptionsmethode kann man in sehr einfacher Weise Anaërobenkulturen im hängenden Tropfen anlegen. Man bringt zu dem Zweck an die eine Seite des Ausschliffrandes eines hohlgeschliffenen Objektträgers einen Tropfen Pyrogallussäure, an eine benachbarte Stelle einen Tropfen Kalilauge, legt das Deckglas mit dem hängenden Tropfen über und mischt die beiden an dem Rande befindlichen Tropfen durch geeignetes Neigen des Präparates, ohne den hängenden Tropfen mit der Mischung in Berührung zu bringen (NIKIFOROFF[122]). Besser benutzt man statt der gewöhnlichen hohlgeschliffenen Objektträger solche nach F. E. SCHULTZE, die mit einer Rinne an der Peripherie des Ausschliffs ausgestattet sind (Fig. 38).



Fig. 38.

BRAATZ[123] konstruierte zur Anaërobenbetrachtung einen Objektträger, dessen Ausschliff mit einem Gefäß in Verbindung steht, das mit alkalischer Pyrogallussäure gefüllt ist (Fig. 39).

4. Züchtung der Bakterien bei konstanter Temperatur.

Der Thermostat.

Die in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Nährböden bedürfen nach der Beschickung für die Auskeimung der Mikroorganismen, meist gewisser für das Wachstum optimaler Temperaturen. Zu diesem Zweck bringt man die Kulturen in Thermostaten, die konstant auf passende Temperaturen eingestellt sind. Die Thermostaten oder Brutschränke (Fig. 40) sind doppelwandige, mit einer schlecht wärmeleitenden Hülle umgebene Metallkästen, zwischen deren Wänden sich Wasser befindet. Den Zutritt zum Innern vermitteln wohlverschließbare Doppelthüren. Der Innenraum ist in mehrere Etagen abgeteilt. Die Erwärmung geschieht von unten am besten durch Gas mittels eines KOCHschen Sicherheitsbrenners (Fig. 41). Ein Durchschlagen der Flamme ist bei diesen Brennern dadurch vermieden, dass an der Gasausströmungs- und Luftzuführungsöffnung ein Drahtnetz angebracht ist. In die Flamme ragt eine Feder hinein, die vermöge ihrer Ausdehnung ein mit einem Gewicht belasteten Hebelhahn horizontal festhält. Beim zufälligen Auslöschen der Flamme findet dieser an der sich abkühlenden und zusammenziehenden

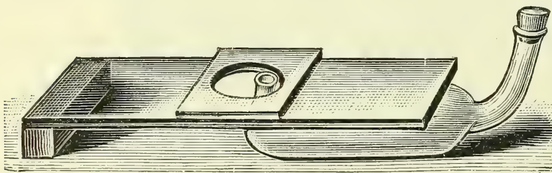


Fig. 39.

Feder keine Stütze mehr und führt einen Abschluss der Gaszufuhr herbei. Beim Anzünden der Flamme wird der Hebelarm solange horizontal gehalten, bis er durch die Ausdehnung der Feder eine genügende Stütze findet, um in dieser Lage zu beharren.

Da, wo kein Gas vorhanden ist, erfolgt die Erwärmung durch Petroleum oder Spiritus.

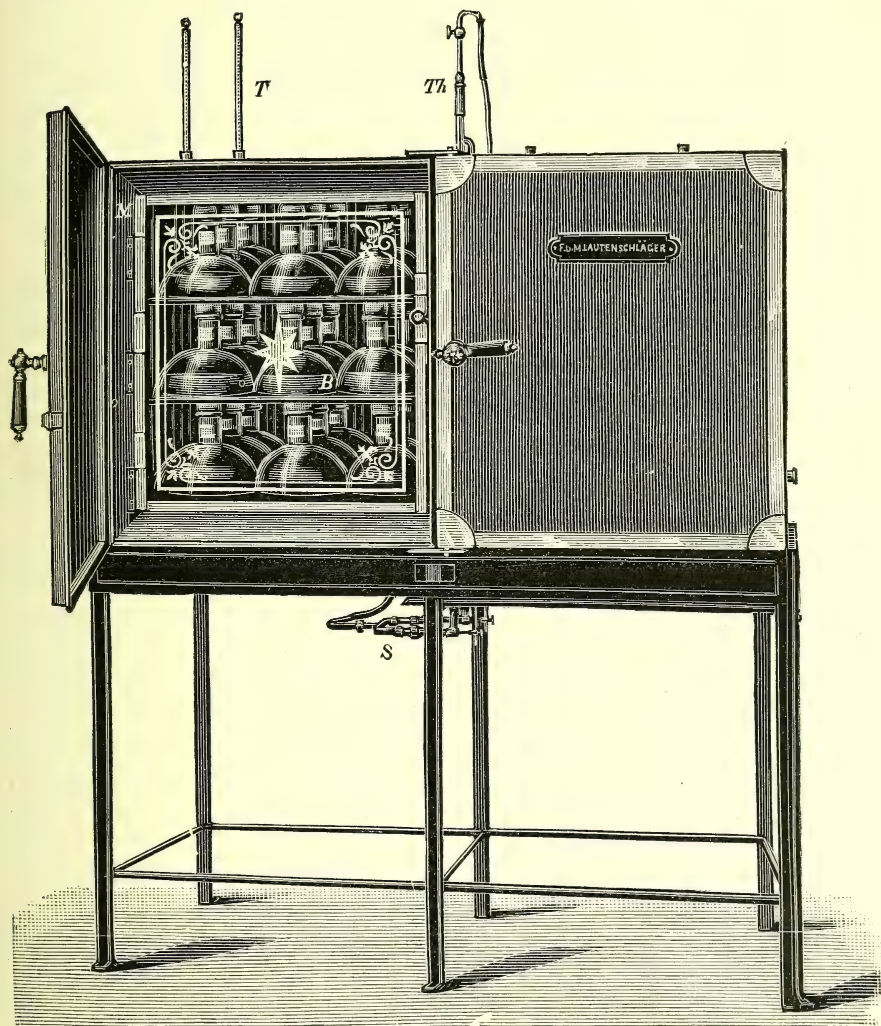


Fig. 40.

Landois hat einen regulierbaren Thermostaten angegeben, der mit Stearinlichtern geheizt wird.

Zur Regelung der Wärmezufuhr für die Flamme dient ein Thermoregulator. Die schnellste Regulierung gestattet ein Quecksilberthermoregulator.

Der gebräuchliche Lautenschlägersche elektrische Thermoregulator (Fig. 42) hat folgende Konstruktion: In die luftleere Kapillare

oberhalb des Quecksilberreservoirs K sind zwei Platindrähte a und b eingefügt, über ihnen befindet sich ein Glaswiderstand c, der jedoch dem aufsteigenden Quecksilber die Passage frei lässt. Beim Fallen des Thermometers aber reißt der Quecksilberfaden an der Stelle des Widerstands. Das untere Stück tritt in die Kugel zurück. Ist das Thermometer in Funktion und gelangt die untere Quecksilbersäule bis an den oberenPoldraht b, so tritt Stromschluss ein und die Gaszufuhr wird dann vermittels eines mit dem Thermometer verbundenen Gasschließers abgestellt. Verlässt die Quecksilbersäule bei Sinken der Temperatur wieder den Poldraht b, so öffnet sich der Strom und die Gaszufuhr ist wieder frei. Der Gasschließer besteht aus einem Hebelarm mit Eisenkern, der beiStromschluss von einem Elektromagneten angezogen wird, wodurch die Gaszufuhr reguliert wird.

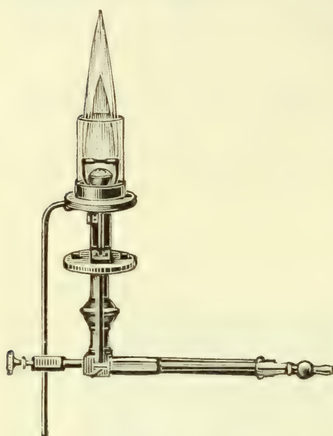


Fig. 41.

Von den zahlreichen Gasthermoregulatoren sind die gebräuchlichsten die auf dem Prinzip des Lothar Meyerschen beruhenden.

Der moderne Spiralthermoregulator (System Lautenschläger, Fig. 43), der sich im Prinzip an den genannten anschließt, ist folgendermaßen eingerichtet: Er besteht aus einem langen, unten geschlossenen und oben mit Metallkuppe versehenen Glasrohr G, das durch eine quere Scheidewand bei c in zwei Hälften getrennt ist, die durch eine im untern Teil befindliche, offene Spirale Sp miteinander kommunizieren. Im oberen Teil befindet sich ein Ableitungsrohr b für das Gas zum Brenner. Durch die Metallkappe K geht das gasdicht verschiebbare Zuleitungsrohr r. Dieses besitzt einen Schlitz d und oberhalb eine kleine Oeffnung, das sogenannte Notloch e. In dem untersten, von der offenen Spirale erfüllten Teil befindet sich Quecksilber und Aether. Beim Erwärmen dehnt sich der Aether aus und treibt das Quecksilber durch die Spirale hindurch in den oberen Rohrteil, wo es die schlitzförmige



Fig. 42.

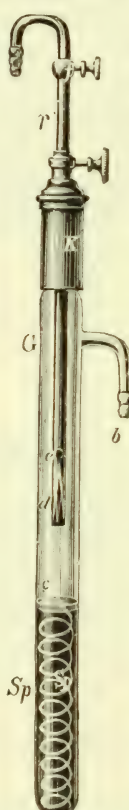


Fig. 43.

Oeffnung des Zuleitungsrohres je nach der Höhe der Temperatur mehr oder weniger absperrt. Dadurch wird die Gasausströmung zum Brenner reguliert. Ein vollständiges Auslöschen des Brenners wird dadurch verhindert, dass durch das Notloch immer noch Gas ausströmen kann. Je tiefer das Zuleitungsrohr in den Regulator hineinragt, bei um so niederer Temperatur ist schon der Schlitz durch das Quecksilber abgesperrt.

Die Einstellung des Thermoregulators: Der zwischen Gasleitung und Brenner eingeschaltete Regulator wird zur Einsteilung in ein Wasserbad gesetzt, das eine etwas höhere als die für den Brutschrank gewünschte Temperatur hat. Man schiebt nunmehr das Zuleitungsrohr nach unten, bis die Flamme gerade anfängt kleiner zu werden. Man bringt dann Wasser von der entsprechenden Temperatur in den Wasserraum des Brutschranks, steckt den Regulator durch eine für ihn angebrachte Tubulatur in das Wasser hinein (*Th* Fig. 40) und verbindet ihn mit Brenner und Gasleitung.

Findet eine Abkühlung statt, so sinkt das Quecksilber im Regulator, der Schlitz am Zuleitungsrohr wird weiter geöffnet, damit wird die Gaszufuhr stärker, die Flamme größer und die Regulierung findet auf diese Weise selbstthätig statt. Der Thermostat trägt noch am oberen Teil ein in das Innere hineinragendes, außen ablesbares Thermometer (*T* Fig. 40), das die Kontrolle über die Innentemperatur ermöglicht. Seitlich ist ein Wasserstandsrohr für den Wasserraum angebracht.

Für Gelatinenährböden ist die Brütung bei höherer Temperatur als 22° gewöhnlich ausgeschlossen. Um auch im Sommer besonders in heißem Klima ein Steigen der Temperatur über 22° zu verhindern, hat Lautenschläger nach den Angaben von Bitter & Kolle einen Brutschrank für konstante, niedrige Temperatur konstruiert (Fig. 44), bei dem, sobald die Temperatur über 22° steigt, durch ein elektrisches Kontaktthermometer eine Eiswasserregulierung selbstthätig in Aktion tritt.

Ein einfacher Brutapparat für die Bedürfnisse des praktischen Arztes ist von Walz[24] angegeben worden. Die Erwärmung erfolgt durch einen Einsatz, der mit Thermophormasse (essigsaures Natron) gefüllt ist. Vor dem Gebrauch wird der Einsatz für kurze Zeit in kochendes Wasser gesetzt. Beim Auskrystallisieren des essigsauren Natrons wird die Wärme an den Brütofen allmählich abgegeben.

Man braucht für den gewöhnlichen Betrieb zwei Brutschränke, von denen der eine für Agarböden auf 37° eingestellt ist und der zweite für Gelatinenährböden die konstante Temperatur von 22° hat.

Die geimpften Kulturen werden für bestimmte Zeit je nach der Wachstumsenergie, die bei den einzelnen Bakterienarten schwankt, in den Brutschrank eingestellt. Um bei langsam wachsenden Arten eine Eintrocknung des Nährmediums zu verhindern, überzieht man Reagenzglaskulturen mit einer Gummikappe, Petrischalen mit einem eng anschließenden Gummiring. Hesse benutzt bei langsam wachsenden Bakterien, um ein Eintrocknen des Schaleninhaltes zu vermeiden, hochrandige Petrischalen, die er nach Impfung ihres Inhalts umkehrt. Auf die Innenseite der jetzt als untere Schale dienenden Deckschale kommt ein niederes Gefäß mit Wasser. Dadurch ist wochenlange Züchtung bei 37° ohne Austrocknung ermöglicht.

Da das Agar die Eigentümlichkeit besitzt, beim Erstarren Wasser auszupressen, das nachher im Brutschrank sich an dem Deckel der Petrischalen kondensiert und über die Oberfläche der Platten laufend die Keimtrennung illusorisch macht, so stellt man Agarplatten allgemein umgekehrt in den Brutschrank ein.

5. Methoden der Herstellung von Reinkulturen.

Ist auf Platten ein sichtbares Kolonieenwachstum erfolgt, so werden sie aus dem Brutschrank herausgenommen, um die einzelnen Arten zu isolieren und rein zu züchten. Zu diesem Zweck betrachtet man die Platten zunächst bei schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop und sucht Aufschluss zu gewinnen über die Zahl der vorhandenen, verschiedenartig

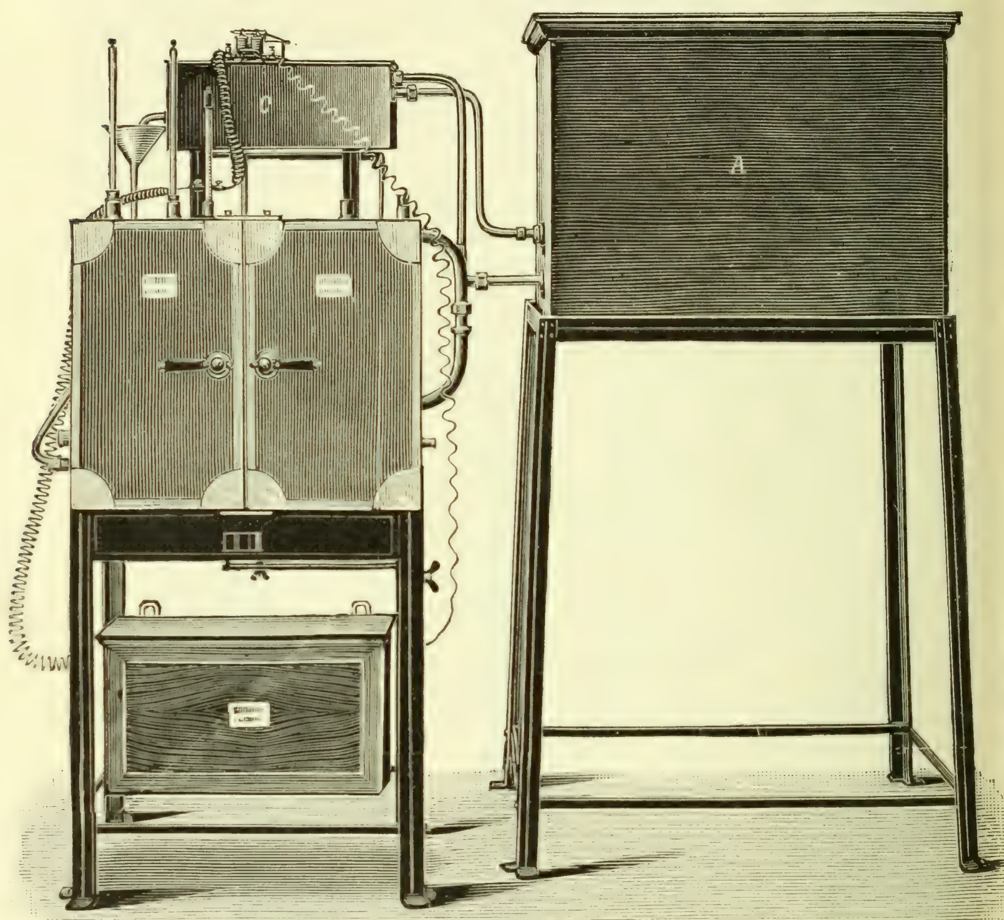


Fig. 44.

aussehenden Kolonieen. Von diesen sucht man möglichst isoliert liegende aus, von denen Ausgangsmaterial zu Reinkulturen entnommen wird.

Man stellt eine solche, isolierte, am besten oberflächliche Kolonie scharf ein, entnimmt mittels einer ausgeglühten Platinnadel unter Kontrolle des Mikroskops einen Teil der Kolonie und überträgt diesen, nachdem man sich davon überzeugt hat, nur von einer Kolonie entnommen zu haben, auf ein Röhrchen mit schrägerstarrtem Nährboden, indem man den Draht vorsichtig darüber hinführt (Strichkultur), oder man sticht den infizierten Draht von oben in ein Röhrchen mit gerade erstarrtem Nährboden ein (Stichkultur). Wurde sicher nur von einer

Kolonie abgeimpft, so wird eine Reinkultur der betreffenden Art in Stich- resp. Strichkultur erzielt. Soll die Stichkultur der mikroskopischen Untersuchung zugänglich gemacht werden, so legt man sie nahe der Wand des Reagenzglases an (Kràl).

Das Entnehmen von isolierten Kolonieen, das »Fischen«, kann man sich dadurch erleichtern, dass man dem abimpfenden Platindraht einen Stützpunkte verleiht. Zu dem Zweck hat Prausnitz[83] mittels eines Ringes ein kleines Metallblech mit Einschnitt am Objektiv angebracht (Fig. 45). Unna hat ferner eine Bakterienharpune angegeben (Fig. 46), die nach Einstellung der Kolonie an Stelle des Objektivs an den Revolver angeschraubt wird und beim Senken des Tubus die gewünschte Kolonie aussticht. Freymuth & Lickfett[125] haben die Bakterienharpune noch modifiziert.

Um bei Rollplatten den störenden Einfluss der Krümmung des Reagenzglases bei der Einstellung auszuschalten, legt man auf die unter die Linse des Mikroskops zu bringende Stelle mittels Zedernöls ein Deckglas auf. Die Abimpfung von Rollplatten geschieht mit einem winklig gebogenen Platindraht.

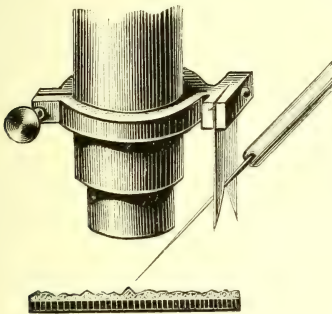


Fig. 45.

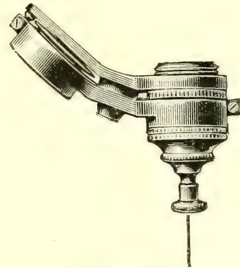


Fig. 46.

Das von der isolierten Plattenkolonie abgeimpfte Material wird auf das Nährmedium übertragen, dass das beste Wachstum gewährleistet. Handelt es sich aber darum, die Identität der Art erst festzustellen, so werden direkt aus dem Ausgangsmaterial oder von der gewonnenen Reinkultur noch Ueberimpfungen auf die verschiedensten Nährmedien vorgenommen, um aus der Art des Wachstums und dem sonstigen Verhalten zum Nährsubstrat Anhaltspunkte für die Bestimmung der Art zu gewinnen.

War die abgeimpfte Kultur nicht sicher rein, so benutzt man das abgefischte Material zunächst zu einer neuen Platenserie.

6. Die Betrachtung von Kulturen.

Morphologisch gleiche Arten können sich schon durch eine Verschiedenheit des Wachstums auf verschiedenen Nährmedien als different erweisen. Man achte bei Bouillonkulturen darauf, ob die Bouillon klar bleibt oder ob Niederschläge entstehen, die eventuell eine bestimmte Farbe haben. Die Niederschläge können verschiedenes Aussehen haben, bald sind sie bröcklich, bald zusammengeballt, bald schleimig, bald dünn. Beim Umschütteln veranlassen sie entweder eine gleichmäßige Trübung der Bouillon oder sie steigen in Form von Flocken auf oder als eine zusammenhängende, geballte Masse. Die

Bouillon kann ferner verschieden stark getrübt sein, ihre Konsistenz ändern, oberflächlich eine Haut bilden, die ihrerseits wieder ein verschiedenes Aussehen haben kann.

Sehr verschieden ist das Aussehen von Gelatinestichkulturen. Es ist bereits erwähnt, dass die Gelatine ein Eiweißkörper ist und dass verschiedene fermentbildende Bakterien imstande sind, sie zu verflüssigen, während andere sie gänzlich intakt lassen.

Bei nicht verflüssigenden Arten bildet sich bald Oberflächenwachstum allein, bald nur ein Wachstum längs des Stichkanals oder nur in dessen unteren Partieen. Das Oberflächenwachstum ist bald flach, bald stark prominent (nagelförmig), bald gleichmäßig rund oder ungleichmäßig begrenzt. Die Konsistenz der Kulturmasse kann eine verschiedene sein, zäh oder weich. Der Impfstich kann zusammenhängend oder unterbrochen sein. Das Wachstum kann von der Einstichstelle in das Innere des festen Nährmediums gleichmäßig sich fortsetzen.

Bei den verflüssigenden Arten ist das Aussehen der Kulturen ein ganz verschiedenes, je nach der Schnelligkeit, mit der die Verflüssigung erfolgt. Der Verflüssigungstrichter ist bald schmäler, bald breiter und endigt spitz oder stumpf. An der Oberfläche können sich Häutchen bilden u. s. w. Die Kulturen können eigene Farben zeigen oder das Nährsubstrat färben.

Das Kulturmaterial kann verschiedene Konsistenz besitzen. Es kann weich sein und feucht, oder trocken, schwer abhebbar und brüchig u. s. w.

Um verschiedene Wachstumsformen einzelner Kolonieen auf den gewöhnlichen, festen Nährböden zu beobachten, bedient man sich am besten des Plattenverfahrens. Man hat dabei auf die Größe, die Farbe, die Erhebung über die Oberfläche, die Durchsichtigkeit der Kolonie zu achten, ferner auf den Bau der ganzen Kolonie, ob sie homogen, oder ob sie granuliert ist, ob sie aus Schüppchen zusammengesetzt scheint oder aus langen Fäden u. s. w.

Der Rand endlich kann regelmäßig oder unregelmäßig begrenzt sein, zackig oder wellenförmig verfilzt, er kann Ausläufer besitzen, die ihrerseits wiederum verschiedenes Aussehen haben.

Auf Kartoffeln bilden sich bald dicke oder dünne, trockene oder feuchte, glatte oder runzlige Ueberzüge, bald kaum sichtbare Rasen, bald intensiv gefärbte, deutlich prominente Kolonieen.

Sterilisierte Milch kann ohne Säurebildung oder unter Säurebildung fein- und grobflockig gerinnen. An die Gerinnung kann sich wieder eine Lösung des geronnenen Kaseïns anschließen oder nicht.

Noch schärfer treten Unterschiede hervor bei Verwendung der Kulturmedien, die speziell zur Differentialdiagnose dienen.

In traubenzuckerhaltigen, festen Nährböden bilden sich bei gärungsfähigen Arten große Blasen im Innern, bei andern nicht; bei säure- resp. alkalibildenden und bei reduzierenden Bakterien entstehen verschiedene Färbungen der mit betreffenden Zusätzen versehenen Nährmedien.

Ist auf diese Weise bei pathogenen Arten, eventuell auch noch mit Zuhilfenahme des Tierversuchs, die Artbestimmung einer Reinkultur erfolgt, so wird die betreffende Art von Zeit zu Zeit auf ein neues Röhrchen mit Nährmaterial übertragen und so weiter gezüchtet. Das für die Uebertragung erforderliche Zeitintervall ist bei verschiedenen Art ein ganz verschiedenes und schwankt selbst bei sporenfreien Arten zwischen wenigen Tagen und Monaten.

7. Methode der Herstellung von Dauerkulturen.

Um Kulturen dauernd aufzubewahren, muss man sie vor der Eintrocknung schützen, was durch einen luftdichten Abschluss zu erreichen ist. Die Kultur selbst braucht dabei vorher nicht unbedingt abgetötet zu werden, da bei Luftabschluss ohnedies das Wachstum bald sistiert. Der sicherste Abschluss wird durch Abschmelzen der Oeffnungen der Kulturgefäße errreicht (Soyka & Král[126]).

Czaplewski[127] wandte für Reagenzglaskultureu einen Paraffinverschluss an. Der Wattepfropf wird ein Stück weit in das Reagenzglas hineingestossen und mit flüssigem Paraffin überschichtet, bis dieses nach dem Erstarren bis zur Mündung des Glases heranreicht. Petrischalen konservierte er auf die Weise, dass er bei umgekehrter Haltung der Schale den Zwischenraum zwischen beiden Hälften mit Paraffin ausgoss. Sollen die Kulturen vor der Konservierung abgetötet werden, so erhalten sie zunächst einen Formalinzusatz (Hauser[128]). Schalenkulturen werden zu dem Zweck auf der Innenseite des Deckels mit Filtrierpapier ausgekleidet, das mit einer Formalinlösung betupft wird. Sie kommen dann in eine feuchte Kammer zu stehen, in der sich in einem offenen Schälchen mit Formalin getränkte Watte befindet. Bei Reagenzglaskulturen wird das untere Ende des Wattepfropfs in Formalin getaucht und derartige Kulturen werden dann bis zur erfolgten Abtötung in ein luftdicht zu verschließendes, cylindrisches Glas eingestellt, auf dessen Boden sich gleichfalls mit Formalin getränkte Watte befindet. Das Formalin härtet die Gelatine, ändert aber im übrigen weder das Aussehen der Kultur noch des Substrats. Um wirkliche Dauerkulturen zu erhalten, ist jedoch auch bei abgetöteten Kulturen ein luftdichter Abschluss, wie er bei Reagenzglaskulturen durch Abschmelzung erzeugt wird. zur Verhütung der Eintrocknung nötig. Um dies auch für Petrischalen sicher zu erreichen, hat Paul[129] ein besonderes Verfahren angegeben. Er schließt die kulturtragenden Petrischalen nicht mit einem Deckel, sondern mit einer Glasplatte, die eine für die Schale passende, tiefe Rinne hat. Die Abdichtung erfolgt durch geschmolzenen weißen Siegellack.

Zur Konservierung einzelner Kolonieen in Form des mikroskopischen Präparates trocknete Garré[130] ausgeschnittene Gelatinekolonieen auf dem Objektträger und konservierte sie in Glyceringelatine unter Deckglas. Aehnliche Verfahren rühren von Plaut[131], Lipez[132], Jacobi[133] und Günther[134] her. Auch von mit Formalin abgetöteten Platten lassen sich Präparate einzelner Kolonieen auf Objektträgern herstellen. Der Einschluss erfolgt in verflüssigter Gelatine unter Deckglas. Zum Erstarren der Einschlussmasse werden die Präparate 24 Stunden Formalindämpfen ausgesetzt; Lackring zum Schutz gegen Eintrocknung.

Um den feineren Bau von Kolonieen zu studieren, muss man das Substrat härten und färben. Jacobi übergießt zu dem Zweck Platten mit 1prozentiger Lösung von Kaliumbichromat, lässt sie 1—3 Tage an der Luft stehen und löst sie nach Entfernung des Kaliumbichromats von der Unterlage. Nach 24stündigem Auswaschen in Wasser und Härtung in Alkohol werden ausgeschnittene Stücke gefärbt. Einschluss in Kanadabalsam.

A. Neisser[135] hat Schnitte mit dem Mikrotom aus den in analoger Weise vorbereiteten Gelatinestichkulturcylindern angefertigt und gefärbt.

Winkler[136] hat Schnitte durch lebende Agarkulturen angelegt. Er verfertigte sich aus Paraffinblöcken Hohlcylinder, die unten mit Paraffin verschlossen wurden und goss sie mit Agar aus, der eventuell schon

vorher infiziert war oder nachträglich durch eine Stichkultur geimpft wurde. Bei einem gewissen Grad des Wachstums wurden mit dem Mikrotom Schnitte unter Alkohol durch die Kultur angelegt.

Litteratur.

[1] ABBA, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 23, 1898. — [2] UNNA, ebd., Abt. I, Bd. 9, 1891. — Ders., ebd., Bd. 11, 1892. — [3] NÄGELI, Untersuchungen über niedere Pilze. München, Leipzig 1882. — [4] PASTEUR, Comptes rend., Bd. 45, 1861. — [5] J. COHN, Beiträge z. Biologie der Pflanzen, 1872. — [6] USCHINSKY, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 14, 1893. — [7] C. FRÄNKEL, Hyg. Rundsch., Bd. 4, 1894. — [8] MAASSEN, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 9. — [9] PROSKAUER & BECK, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, 1894. — [10] B. FISCHER, Untersuch. der Planktonexpedition. Leipzig u. Kiel 1894. — [11] WASSERMANN, Berliner med. Wochenschr., 1897. — [12] HESSE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899. — [13] J. LABOSCHIN, Studien über die Verwendbarkeit eines neuen Eiweißkörpers für bakteriologische Kulturzwecke. Inaug.-Diss. Freiburg (Schweiz), 1898. — [14] PANE, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 16, 1894. — [15] ELSNER, Hyg. Rundschau, 1894. — [16] FORSTER, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 22, 1897. — [17] J. VAN'T HOFF, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 30, 1901. — [18] JOKOTT, Centralbl. f. Bakt. Abt. I, Bd. 25, 1899. — [19] TH. PAUL, Münch. med. Wochenschr., 1901. — [20] A. FRÄNKEL, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 10, 1886. — [21] HAEGELER, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 17, 1895. — [22] HESSE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, 1893. — [23] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 7, 1890. — [24] SMITH, ebd., Bd. 18, 1895. — [25] PERÉ, Annal. Pasteur, 1892. — [26] SPRONCK, Ann. Pasteur, 1895. — [27] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 3, 1897. — [28] DELIUS & KOLLE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, 1897. — [29] R. PFEIFFER, Deutsche med. Woch., 1892. — Ders., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13, 1893. — [30] CANTANI, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 22, 1897. — [31] TURRO, ebd., Abt. I, Bd. 17, 1895. — [32] PETRUSCHKY, ebd., Abt. I, Bd. 6, 1889. — [33] BEIJERINCK, ebd., Abt. I, Bd. 9, 1891. — [34] HANNA, Journ. Pathol. and Bacteriol., Vol. 5. — [35] KAUFMANN, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 10, 1891. — [36] MORRIS, Archiv f. Hyg., 1897. — [37] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 6, 1900. — [38] FROMME, Inauguraldissertation. Marburg 1891. — [39] STERLING, Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 1, 1895. — [40] RASKIN, M., Petersb. med. Wochenschr., 1887. — [41] HELLER, Berl. klin. Wochenschrift, 1890. — [42] PIORKOWSKI, Berl. med. Gesellsch., Sitzung v. 25. Januar 1899. — [43] SCHRÖTER, Cohns Beiträge, Bd. 1, 1872. — [44] R. KOCH, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. I, 1881. — Ders., ebd., Bd. II, 1884. — Ders., Deutsche med. Wochenschrift, 1885. — [45] DAHMEN, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 12, 1892. — [46] SIMMONDS, ebd., Abt. I, Bd. 21, 1897. — [47] v. ESMARCH, ebd., Abt. I, Bd. 1, 1887. — [48] BOLTON, Med. News, 1887, vol. I. — [49] GLOBIG, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3, 1887. — [50] ROUX, Ann. Pasteur, Bd. 2, 1888. — [51] KRÁL, Verhandl. der Deutschen Dermatol. Gesellsch., 1889. — Ders., Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 6, 1889. — [52] SOYKA, Deutsche med. Wochenschr., 1888. — [53] LAGERHEIM, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 11, 1892. — [54] SCHILL, ebd., Abt. I, Bd. 5, 1889. — [55] BUMM, Deutsche med. Wochenschr., 1885. — [56] KIRCHNER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 1890. — [57] FRÄNKEL, C., Hyg. Rundschau, Bd. V, 1895. — [58] LÖFFLER, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2., 1884. — [59] KANTHACK & STEPHENS, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 19, 1896. — [60] ZOERKENDÖRFER, Archiv f. Hyg., Bd. 16, 1893. — [61] WESENER, Hyg. Rundsch., Bd. 4, 1894. — [62] HESSE, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, 1892. — [63] SAKHAROFF, Ann. Pasteur, Bd. 6, 1892. — [64] SCHENK, Allg. Wiener med. Zeitung, 1887. — [65] DAL POZZO, Med. Jahrbücher, 1887. — [66] TARCHANOFF & KOLESSNIKOFF, Ref. Zeitschr. f. wissenschaftliche Mikrosk., Bd. 4, 1887. — [67] KARLINSKI, Hyg. Rundschau, 1895. — [68] ROSENTHAL & SCHULZ, Biolog. Centralbl., Bd. 8, 1888. — [69] CAPALDI, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 20, 1896. — [70] STUTZER & BURRI, ebd., Abt. II, Bd. 1, 1895. — [71] PASTEUR, Comptes rend., Bd. 45, 1857. — [72] KLEBS, Archiv f. exper. Pathologie, 1873. — [73] ROBERTS Philosophic. Transact. of the R. Soc., 1874. — [74] BREFELD, Botanische Untersuch. über Schimmelpilze, Bd. 1, 1872. — [75] LISTER, Transactions of the Pathological Society of London, Bd. 29, 1878. — [76] SCHOUTEN, Ref. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 30, 1901. — [77] SALOMONSEN, Botanische Zeitung, 1876 u. 1880. — Ders., Technique Élémentaire de Bactériologie (a. d. Dänischen übersetzt v. Durand-Fardel, Paris 1891. — [78] BABES, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. IV., 1888. — [79] PETRI, ebd., Abt. I, Bd. 1, 1887. — [80] Ders., ebd., Bd. 28, 1900. — [81] M. BECK, ebd., Abt. I, Bd. 22, 1897. — [82] v. ESMARCH, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. I, 1886. — [83] PRAUSSNITZ, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 9, 1891. — [84] KÖRBER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16, 1894. — [85] H. F. NUTTALL, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 18, 1895, S. 330. — [86] SCHILL, ebd., Abt. I, Bd. 5, 1889. — [87] SOYKA,

Deutsch. med. Wochenschr., 1888. — [88] KRUSE, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 15, 1894. — [89] NEISSER, cit. nach Marx »Diagnostik, Serumtherapie u. Prophylaxe d. Infektionskrankheiten. Berlin 1902. — [90] DROSSBACH, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 13, 1893. — [91] HOLTEN, ebd., Abt. I, Bd. 13, 1893. — [92] KITASATO & WEYL, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8, 1890. — [93] HAMMERL, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 30, 1901. — [94] TRENKMANN, ebd., Abt. I, Bd. 23, 1898. — [94a] EPSTEIN, ebd., Abt. I, Bd. 24, 1898. — [95] KEDROWSKI, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 1895. — [96] SCHOLTZ, ebd., Bd. 27, 1898. — [97] SANFELICE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893. — [98] GAFFKY, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881. — [99] R. & W. HESSE, Deutsche med. Wochenschr., 1885. — [100] LIBORIUS, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. I, 1886. — [101] GRUBER, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 1, 1887. — [102] ZUPNIK, ebd., Abt. I, Bd. 24, 1898. — [103] ROUX, Ann. Pasteur, Bd. 1, 1887. — [104] WRIGHT, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 27, 1900. — [105] FRÄNKEL, Zeitschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 5, 1889. — [106] HAUSER, Ueber Fäulnisbakterien, 1885. — [107] HUEPPE, Centralblatt f. Bakt., Abt. I, Bd. 4, 1888. — [108] FRÄNKEL, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 3, 1888. — [109] PETRI & MAASSEN, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8. — [110] BOTKIN, Zeitschr. für Hyg. und Infekt., Bd. 9, 1890. — [111] BLÜCHER, ebd., Bd. 8, 1890. — [112] KITASATO, ebd., Bd. 7, 1889. — [113] ARENS, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 15, 1894. — [114] NOVY, ebd., Abt. I, Bd. 6, 1894. — [115] GABRITSCHEWSKY, ebd., Abt. I, Bd. 10, 1891. — [116] ZETTNOW, ebd., Abt. I, Bd. 15, 1894. — [117] KAMEN, ebd., Abt. I, Bd. 12, 1892. — [118] EPSTEIN, ebd., Abt. I, Bd. 28, 1900. — [119] BUCHNER, ebd., Abt. I, Bd. 4, 1888. — [120] KLEIN, ebd., Abt. I, Bd. 24, 1898. — [121] SLUPSKI, ebd., Abt. I, Bd. 30, 1901. — [122] NIKIFOROFF, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8, 1890. — [123] BRAATZ, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 8, 1890. — [124] WALZ, Münch. med. Wochenschr., 1900. — [125] FREYMUTH & LICKFET, Deutsche med. Wochenschr., 1893. — [126] SOYKA & KRÀL, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 4, 1888. — [127] CZAPLEWSKI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889. — [128] HAUSER, Münch. med. Wochenschr., 1893. — [129] TH. PAUL, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901. — [130] GARRÉ, Fortschr. Med., 1886. — [131] PLAUT, ebd., Bd. 4. — [132] LIPEZ, Centralbl. f. Bakt., Abt. I., Bd. 1, 1887. — [133] JACOBI, ebd., Bd. 3, 1888. — [134] GÜNTHER, Dtsch. med. Wochenschr., 1889. — [135] NEISSER, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 3, 1888. — [136] WINKLER, Fortschr. Med., Bd. 11.

III. Kapitel.

Methoden des Nachweises der Bakterien in Luft, Boden und Wasser.

A. Methoden der bakteriologischen Untersuchungen der Luft.

Zum qualitativen Nachweis der Bakterien in der Luft aspirierte MIQUEL[1] die Luftkeime auf mit klebriger Flüssigkeit bestrichene Objektträger. KOCH[2] ließ die Bakterien sich spontan auf bestimmte Zeit offen hingestellte, mit Gelatine übergossene Platten absetzen und beobachtete die zur Entwicklung kommenden Keime. Die KOCHsche Methode giebt schon annähernden Aufschluss über die Zahl der in der Luft vorhandenen Mikroorganismen. Um jedoch diese genauer festzustellen, verfuhr man in der Weise, dass man gemessene Quantitäten Luft durch Flüssigkeiten (MIQUEL) oder über feste Nährböden (HESSE[3]) hinstreichen ließ und dann die Zahl der eingebrachten Keime bestimmte oder die Bakterien in Filter auffing und diese nachher zur Entwicklung in Nährmedien brachte (PETRI[4]). Um das Luftquantum abzumessen, bedarf es eines geaichten Aspirators resp. einer geeichten Luftpumpe; falls diese nicht vorhanden sind, muss das Luftquantum mit Hilfe einer Gasuhr gemessen werden.

MIQUEL bestimmte den Keimgehalt der Luft in der Weise, dass er sie durch steriles Wasser durchsaugen ließ und nachher die keimhaltige

Flüssigkeit, die zuvor zur Keimtrennung kräftig geschüttelt wurde, zu gleichen Portionen in 40–50 Kolben mit steriler Bouillon verteilte. Die Aspiration und eventuelle Verdünnung der Waschflüssigkeit ist so zu regeln, dass etwa 25% der Kolben steril bleiben. EMMERICH[5] suchte eine innigere Berührung der keimhaltigen Luftblasen mit der Flüssigkeit dadurch zu erreichen, dass er die Luft durch ein vielfach gewundenes mit steriler Flüssigkeit gefülltes Glasrohr schickte (Fig. 47).

SEHLEN[6] sowie HUEPPE (Lehrb.) verbesserten diese Methode dadurch, dass sie die Luft nicht durch Flüssigkeit, sondern durch verflüssigte, gelatinierende Nährmedien schickten. HUEPPE bediente sich dabei einer Versuchsanordnung ähnlich der, die er für die Züchtung anaërober Bakterien in Reagenzglaskulturen unter Wasserstoff angegeben hat (Fig. 48). Nur sitzt hier der zweifach durchbohrte, mit Röhrchen armierte Gummipfropfen nicht dem Reagenzglas direkt auf, sondern in einem auf das Reagenzglas gestülpten Glashelm (ähnlich dem PASTEURschen Verschluss), um eine Verunreinigung beim späteren Ausgießen des Inhalts zu Platten zu vermeiden. Durch das längere Rohr des Gefäßes

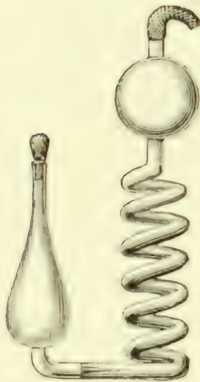


Fig. 47.

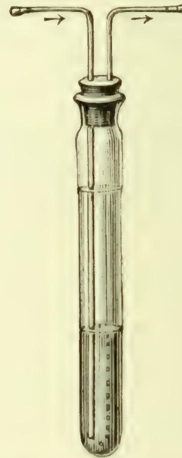


Fig. 48.

tritt die Luft ein, das kürzere ist mit dem Aspirator verbunden. Auf dem gleichen Prinzip beruhen Apparate, die von KAMMERER & GIACOMI[7], v. STRAUS & WÜRZ[8] angegeben sind.

Die Methode des Arbeitens mit Flüssigkeiten hat den Vorzug, dass man Bakterienverbände, wie sie gerade in der Luft auf Staubteilchen sitzend so häufig vorkommen, durch Schütteln trennen kann, so dass die Einzelindividuen zu isolierten Kolonieen auswachsen. Andererseits aber ist das Verfahren sehr umständlich und es findet bei dem immerhin nur langsamen Hindurchleiten bereits während des Versuchs eine störende Vermehrung schnellwachsender Arten statt.

Ein Verfahren, bei dem diese Fehlerquelle fortfällt und das auch sonst relativ einfach in seiner Handhabung ist, stammt von HESSE (l. c.). Der von ihm benutzte Apparat (Fig. 49) besteht im wesentlichen aus einer Glasröhre von 70 cm Länge und 3,5 cm Durchmesser, die mit steriler Gelatine so ausgerollt ist, dass auf der Bodenfläche ein etwas reichlicherer Gelatinebelag besteht. Der Verschluss wird an der einen Seite durch zwei Gummikappen bewirkt, von denen die eine innere

einen runden Ausschnitt besitzt. Im andern Ende steckt ein fest schließender Gummistopfen, in dessen zentraler Bohrung sich ein Glasrohr befindet, das mit dem Aspirator in Verbindung steht. Der Apparat ist auf ein Stativ aufgesetzt. Wird er in Betrieb gesetzt, so wird die an einem Ende befindliche, undurchbohrte Gummikappe abgenommen und die Luft durch die Oeffnung in der zweiten Gummikappe langsam aspiriert, dass etwa in der Minute $^1/_2$ l Luft hindurchgeht. Die Keime setzen sich auf der Gelatine nieder und können nach dem Auswachsen gezählt und bestimmt werden.

Aehnlich dem Hesseschen Verfahren ist ein Verfahren von Miquel, das auf dem Prinzip beruht, dass Mikroorganismen kapillare Röhren nicht passieren, sondern an den Wänden haften bleiben. Der Apparat besteht aus einem Erlenmeyer-Kolben, der nach oben in eine Glasröhre ausläuft, die an ihrem unteren Teil verengt ist. In die Verengerung ist ein Wattepfropf eingelassen, ein zweiter schließt das obere Ende der Röhre. An der Seitenwand des Kolbens wenig über dem Boden befindet sich eine Tubulatur mit einem Korkstopfen, durch den ein dünner Glasstab in das Innere des Kolbens fast bis zur entgegengesetzten Wand reicht. Man bringt soviel des gelatinierenden Nährmediums in den Kolben hinein, dass der Glasstab vollständig bedeckt ist, neigt dann das Gefäß etwas, dass die Spitze des Glasstabes wieder aus dem Nährmedium herausragt und lässt den Nährboden in dieser Lage erstarren. Dann verbindet man das obere Ende des Kolbens mit dem Aspirator, zieht den Glasstab aus der Gelatine heraus und lässt nun die Luft durch den gebildeten, engen Kanal hindurchströmen. Zum Schluss schließt man die Tubulatur wieder mit einem Korkstopfen. Das Nährmedium, in dem beim Durchleiten der Luft durch den Nährbodenkanal alle Keime haften geblieben sind, wird wieder verflüssigt und zur sorgfältigen Verteilung der Keime geschüttelt. Diese kommen dann innerhalb des Kolbens zur Entwicklung und können gezählt werden. Der Kontrollwattepfropf, der an der Verengerung des kapillaren Röhrchens sitzt, bleibt meistens steril, da in dem engen und feuchten Kanal vorher alle Keime zurückgehalten wurden.

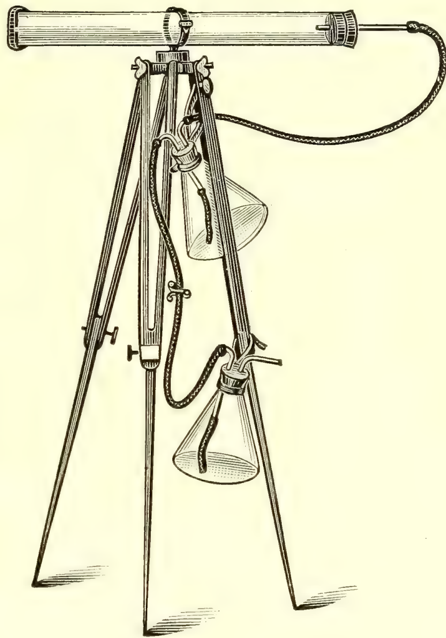


Fig. 49.

Diese Methoden haben jedoch gegenüber der Verwendung von Flüssigkeiten wieder den Nachteil, dass unter Umständen Bakterienverbände, nicht einzelne Individuen zu Kolonieen auswachsen. Man erhält auf diese Weise geringere Werte als bei der Verwendung von Flüssigkeiten.

Frankland[9] und Petri (l. c.) haben unabhängig voneinander eine Methode angegeben, die von den Mängeln der beiden vorigen frei ist. Die

Luft wird nach der Anordnung von Petri (Fig. 50) vermittels einer Luftpumpe durch sterilisierten Quarzsand von $^1/_3$—$^1/_4$ mm Korngröße geleitet. Dieser Sand befindet sich in einer 6—10 cm langen, beiderseits offenen Glasröhre von Reagenzglasdicke. An der mit dem Aspirator verbundenen Seite ist sie mit einem Gummipfropfen mit zentraler Bohrung, in der sich ein Glasrohr befindet, geschlossen. Der Verschluss auf der andern Seite ist durch einen Wattepfropf bewerkstelligt, der beim Versuch herausgenommen wird. Das Innere der Röhre ist mit Quarzsand ausgefüllt. In der Mitte der Filtermasse befindet sich eine Drahtgazekappe, die das Filter-

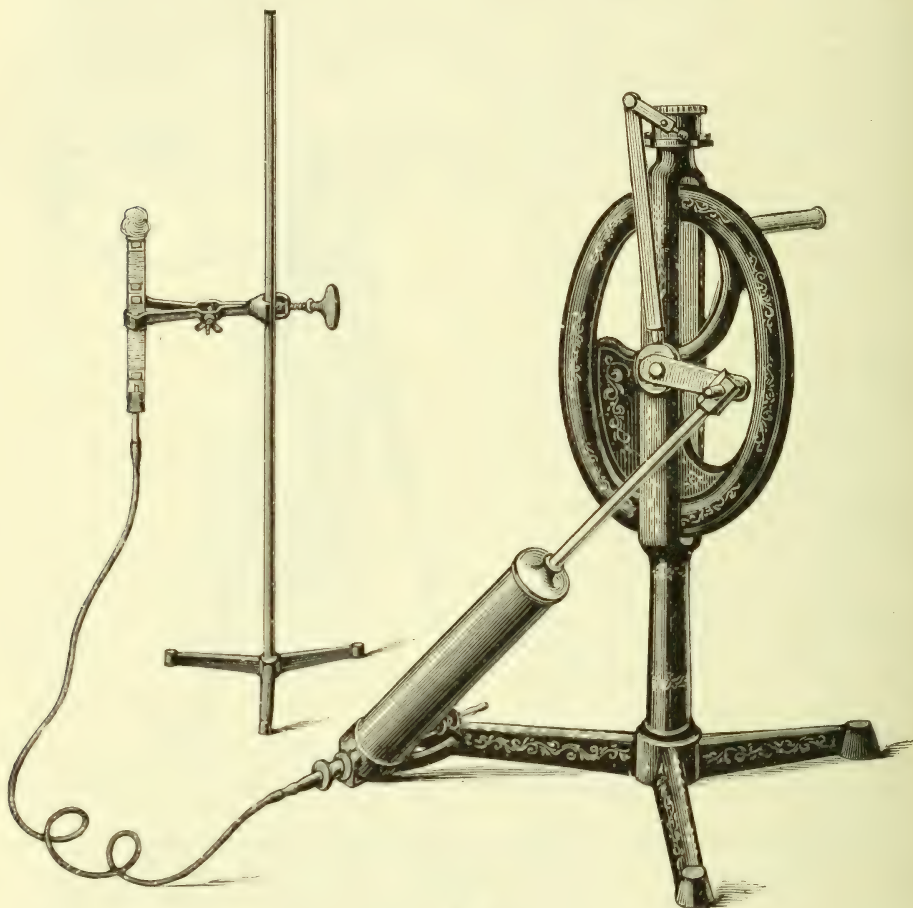


Fig. 50.

material in zwei Portionen trennt. Die Luft wird nun durch das senkrecht gestellte Filter durchgeleitet (etwa 10 l pro Minute 10—20 Minuten lang). Die vordere Hälfte des auf diese Weise infizierten Sandes wird in verflüssigtes Nährmedium gebracht, dort zur Keimtrennung gut geschüttelt und zur Plattenaussaat und eventuellen Keimzählung benutzt. Die andere Hälfte des Filtersandes wird in gleicher Weise zu Kontrollplatten verwandt. In ihr sollen sich keine Keime mehr befinden.

Der Apparat hat durch Ficker[10] eine Reihe von Verbesserungen erfahren (Fig. 51). Statt der Luftpumpe benutzte er einen spindelförmigen

Gummiballon von bekanntem Luftinhalt. Die Filterröhre ist hinter der Einströmungsöffnung für die Luft erweitert. Der Luftzutritt erfolgt durch eine eingefügte engere Röhre. Auf diese Weise ist der Luftstrom gezwungen, die Mitte des Filters zu passieren, während bei der Petrischen Anordnung die Luft zum Teil durch die Lücken zwischen Glaswand und Röhreninhalt durchstreichen konnte, ohne die Keime abzugeben. Die Sandkörner ersetzte Ficker durch Glasstaub, da auf den mit Sand beschickten Platten wegen der entstehenden Trübung der Gelatine die Entwickelung der Kolonieen sich weniger gut beobachten ließ.

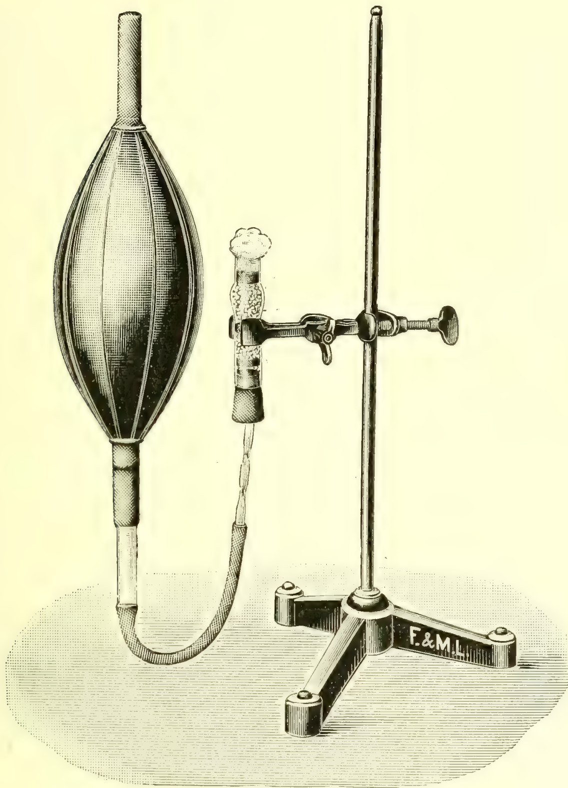


Fig. 51.

Frankland (l. c.) hat überhaupt als Filtermaterial eine lösliche Substanz (Zuckerpulver) benutzt.

Zum Nachweis pathogener Bakterien, die wegen ihres langsamen Wachstums oder aus anderen Gründen mit dem Züchtungsverfahren der Beobachtung entgehen, muss i. R. der Tierversuch angewandt werden. Tuberkelbazillen hat auf diese Weise Cornet[11] durch Impfung auf Meerschweinchen im Staub von Krankenzimmern gefunden. Es ist jedoch Flügge[12, 13, 13a] und seinen Schülern gelungen, auch direkt Tuberkelbazillen, die beim Husten, Sprechen oder Niesen der Kranken an feinsten Tröpfchen haftend nach außen gelangten, auf Objektträgern aufzufangen und durch Färbung nachzuweisen.

B. Die Methoden der bakteriologischen Untersuchung des Bodens.

Eine genaue quantitative Untersuchung der Bakterien des Bodens ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft, da namentlich in den oberen Bodenschichten die Keimzahl eine sehr hohe ist und die Mikroorganismen des Bodens die heterogensten Wachstumsbedingungen erfordern. Es finden sich anaërobe Arten neben aëroben, solche die bereits bei den niedrigsten Temperaturen wachsen neben ausgesprochen thermophilen. Zudem ist eine gleichmäßige Verteilung der entnommenen Bodenproben im Nährmedium fast unmöglich.



Fig. 52.

Die Entnahme der Bodenproben von der Oberfläche geschieht nach FRÄNKEL[14] mit einem aus Platin bestehenden, zuvor sterilisierten, kleinen Löffel von bekanntem Inhalt. Sollen Erdproben aus der Tiefe keimfrei gewonnen werden, so benutzt man einen gleichfalls von FRÄNKEL angegebenen Bohrer (Fig. 52). Derselbe besitzt oberhalb der Windung eine durch eine Hülse verschließbare Kammer. Der Bohrer wird bei geschlossener Kammer in die betreffende Tiefe hineingebohrt. Bei einer geringen Drehung nach rechts öffnet sich in der Tiefe die Kammer und die Erde kann in dieselbe eintreten. Eine Drehung in der entgegengesetzten Richtung schließt wiederum automatisch die Kammer. Diese und die Hülse sind vor dem Gebrauch zu sterilisieren.

Die Untersuchung der entnommenen Bodenproben muss wegen der schnellen Vermehrung der Keime möglichst sofort erfolgen. FRÄNKEL brachte Erdpartikel in verflüssigte Gelatine, zerkleinerte sie mit einem sterilen Platindraht und goss Rollröhrchen.

EBERBACH[15] zerrieb die Erde zuvor mit sterilem Sand.

Man kann auch eine bestimmte Bodenmenge (als Einheit benutzt man 1 ccm) mit sterilem destilliertem Wasser verreiben, dann in eine größere Wassermenge eintragen und durch kräftiges Schütteln die Keime in das Wasser überführen, von dem man einen Teil zur Aussaat benutzt. Wegen der großen Zahl der zur Entwicklung kommenden Keime ist es nötig, starke Verdünnungen anzulegen. Da im Boden, wie bereits erwähnt, Keime vorkommen, die die verschiedensten Lebensbedingungen haben, so muss man sowohl Züchtungen bei höheren wie niederen Temperaturen und auch bei Luftabschluss vornehmen, wenn man ein Urteil über alle vorkommenden Arten gewinnen will.

Zum Nachweis der im Boden vorkommenden pathogenen Keime, wie Erreger des Tetanus und des malignen Oedems, dient der Tierversuch. Man überträgt verdächtige Bodenproben geeigneten Versuchstieren unter eine Hauttasche. Von den eingehenden Tieren sind die Keime relativ leicht (direkt oder nach weiteren Tierpassagen) zu isolieren.

C. Die Methoden der bakteriologischen Untersuchung des Wassers.

1. Entnahme des Wassers.

Die Entnahme des Wassers zur quantitativen bakteriologischen Untersuchung geschieht mit sterilen Gefäßen. Die Entnahme ist eine verschiedene, je nachdem es sich um ein offenes Wasser, eine Leitung oder einen Brunnen handelt. Wird das Wasser einer Leitung untersucht, so hat man einfach, nachdem das in den Röhren stagnierende Wasser abgelassen ist, ein Erlenmeyerkölbchen oder ähnliches Gefäß an dem Auslasshahn zu füllen. Pfuhl[16] hat vorgeschlagen, den oberen Teil des Kölbchens vor dem Sterilisieren mit einer über die Mündung greifenden und mit Bindfaden fixierten Wattekappe zu versehen, damit nicht beim Füllen Keime vom Rand in das Innere des Kölbchens gelangen können.

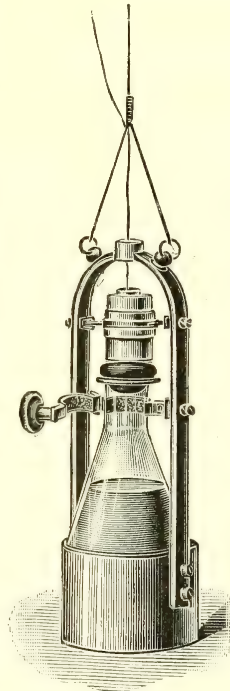


Fig. 53.

Zur Untersuchung eines neu angelegten Röhrenbrunnens wird nach M. Neissers[17] Vorschlag zunächst die Leitung mit Dampf sterilisiert und dann das nach einiger Zeit des Pumpens kalt abfließende Wasser zur Untersuchung verwendet, damit man ein reines Bild vom Keimgehalt des Wassers bekommt und nicht durch Verunreinigungen, die aus der Leitung stammen, gestört wird. Handelt es sich dagegen um die Prüfung eines bereits im Gebrauch befindlichen Röhrenbrunnens, so ist für gewöhnlich eine Reinigung der Pumpe zu unterlassen, da es dann in der Regel auf eine Untersuchung des Wassers möglichst in dem Zustand ankommt, in dem es unter den gewöhnlichen Verhältnissen entnommen wird.

Bei oberflächlichen Gewässern, wie Flussläufen, Teichen, entnimmt man das Wasser möglichst vom Ufer entfernt. Man wirft zu diesem Zweck, falls man nicht mit einem Boot an die betreffende Stelle gelangen kann, vom Land aus eine an einem Faden befestigte, sterile und mit einigen sterilen Schrotkörnern belastete Flasche möglichst weit vom Ufer weg in das Wasser. Das untersinkende und sich füllende Gefäß zieht man am Faden heraus.

Zur Entnahme von Wasserproben aus einer bestimmten Tiefe sind besondere Flaschen angegeben, deren Füllung erst in der gewünschten Tiefe vor sich geht. Man benutzt nach v. Esmarch[18] Flaschen (Fig. 53), die durch eine mit Blei beschwerte Gummikappe verschlossen sind und die mittels eines angehängten Gewichtes an einer Schnur bis zur bestimmten Tiefe in das Wasser versenkt werden. Durch Zug von außen an

einer zweiten am Verschlussstück befestigten Schnur wird nunmehr die Flasche geöffnet, so dass das Wasser einströmen kann. Durch Lockerlassen der Schnur schließt sich die Flasche und wird, ohne dass der Inhalt derselben mit dem Wasser in anderen Schichten in Berührung kommen kann, herausgezogen. Roux evakuierte Gefäße, die am oberen Ende in ein zugeschmolzenes, kapillares, gewundenes Glasrohr ausgezogen waren (Fig. 54). Mit Hilfe eines angehängten Gewichtes *C* wird das Kölbchen *A* in ein Gefäß *B* eingeschlossen in die Tiefe versenkt. An dem kapillaren Hals ist bei *A* eine Schnur befestigt, mit der, sobald das Kölbchen die gewünschte Tiefe erreicht hat, der Hals abgerissen wird. Das Wasser stürzt nunmehr in das luftleere Kölbchen hinein und füllt es bis zum Rand.



Fig. 54.

Die Evakuierung derartiger Glasgefäße geschieht in der Weise, dass sie zur Hälfte mit destilliertem Wasser gefüllt werden, das man nunmehr vollständig zum Verdampfen bringt. Sobald das Wasser bis auf Spuren verdampft ist, schmilzt man, während noch der Wasserdampf entweicht, die enge Oeffnung des Gefäßes zu.

2. Bestimmung der Keimzahl des Wassers.

Das entnommene Wasser muss möglichst sofort zur Keimzählung verwandt werden, da sehr schnell eine Vermehrung der Bakterien auch bei niederen Temperaturen stattfindet.

Die Bestimmung des Keimgehalts erfolgt allgemein nach dem Kochschen[2] Plattenverfahren. Dasselbe besteht im Prinzip darin, dass man die in einer bestimmten Wassermenge enthaltenen Keime auf einem festen Nährboden an getrennten Stellen sich zu Kolonieen entwickeln lässt, deren Zahl (unter der Voraussetzung, dass jede Kolonie aus nur einem Keim entstanden ist und dass alle Bakterien zu Kolonieen auswachsen) diejenige der ursprünglich vorhandenen Bakterien angiebt.

Um das Plattengießen auch am Ort der Entnahme ausführen zu können und eine Vermehrung der Keime bei langem Transport zu verhindern, haben v. Esmarch, Proskauer und andere besondere Ausrüstungskästen mit den nötigen Utensilien angegeben.

Ist die Aussaat an Ort und Stelle nicht möglich, so wird das Wasser in Eis verpackt der Untersuchungsstation zugeschickt. Es ergiebt alsdann die Untersuchung der Keimzahl aber kein genaues Bild mehr, da durch die Einwirkung der Kälte nicht eine Vermehrung aller Bakterienarten hintan gehalten wird und auf der andern Seite auch wieder ein Absterben empfindlicher Arten statthaben kann.

Die Verarbeitung der Wasserproben zur Keimzählung gestaltet sich folgendermaßen. Man bringt in ein Röhrchen mit verflüssigter Gelatine je nach dem Keimgehalt 0,1—1 ccm des Wassers und sorgt durch leichtes Schütteln für eine Trennung etwaiger Bakterienverbände. Sehr stark keimhaltiges Wasser wird vorher mit sterilem destilliertem Wasser verdünnt und ein aliquoter Teil der Verdünnung zur Plattenaussaat verwendet. Es ist für die Genauigkeit des Resultates zweckmäßiger, bei

derartigen, bakterienreichen Wässern stärkere Verdünnungen anzulegen, als mit feinen Pipetten kleine Mengen abzumessen und direkt mit der Gelatine zu vermischen. Das mit den Wasserproben vermischte Material wird auf Platten oder in Petrischalen gegossen. Man zieht im allgemeinen die Gelatine dem Agar vor wegen der charakteristischen Wachstumsform der Arten auf diesem Nährboden.

Zu vergleichenden Untersuchungsreihen wird man stets Nährböden von ganz gleicher Zusammensetzung und gleichem Alkaleszenzgrad zu verwenden haben. Speziell ist für die Wasserwerke des deutschen Reiches eine Vorschrift erlassen, nach der die Gelatine für die Wasseruntersuchung einen gleichen Alkaleszenzgrad besitzt, der auf die Weise erreicht wird, dass zum neutralen Gemisch 1,5% krystallisierten Natriumkarbonats hinzugefügt wird.

Hesse & Niedner[19] empfehlen statt der Gelatine das Agar, weil hier eine Verflüssigung durch peptonisierende Arten wegfällt. Sie geben als geeigneten Nährboden für die bakteriologische Wasseruntersuchung einen Nährboden an, der ohne Zusatz von Fleischwasser, Säure oder Alkali folgendermaßen zusammengesetzt ist:

Agar 1,25%,
Nährstoff Heyden 0,75%,
dest. Wasser 98%.

Die günstigste Temperatur zur Züchtung für die meisten Arten beträgt ca. 20°, pathogene erfordern jedoch Körpertemperatur.

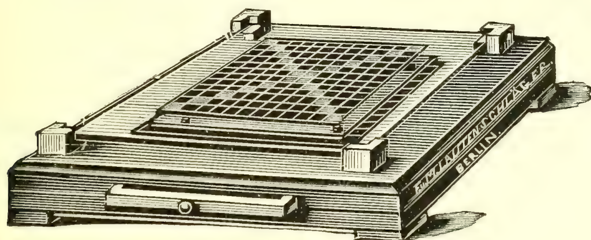


Fig. 55.

Die Bebrütung der Platten muss mehrere Tage (bis etwa 8) dauern, da viele Arten nur sehr langsam wachsen. Häufig ist aber bei Gelatineplatten wegen des reichen Gehalts der Wasserproben an verflüssigenden Arten eine baldige Zählung nötig ohne Rücksicht darauf, ob bereits alle wachstumsfähigen Keime zur Entwickelung gekommen sind. Man kann die Platten noch etwas länger vor der vollständigen Verflüssigung schützen, wenn man die bereits verflüssigte Gelatine absaugt und an die betreffenden Stellen Tropfen von Sublimat oder Kaliumpermanganat bringt. Bei keimarmen Wässern ist es für die Genauigkeit der Resultate zweckmäßig, wenn man die Gelatineröhrchen nach dem Ausgießen des Nährbodens wieder mit dem Wattepfropf verschließt, in den Brutschrank bringt und die in dem Gelatinerest zur Entwickelung kommenden Keime mit in Anschlag bringt. Man kann auch, nach Müller, den im Röhrchen zurückbleibenden Nährbodenrest mit einer bestimmten Menge sterilen, verflüssigten, gleichartigen Nährmaterials ausspülen.

Zur Zählung der Kolonieen dient der Plattenzählapparat von Wolfhügel (Fig. 55). Er besteht aus einer schwarzen, in einen Holzrahmen eingelassenen Glastafel, auf die die auf ihre Kolonieenzahl zu untersuchende

Platte oder Petrischale gelegt wird. Darüber kommt eine zweite Glasplatte, die mit einem Diamanten in Quadratcentimeter eingeteilt ist, von welchen die in den Diagonalen liegenden wiederum in je neun kleinere Quadrate geteilt sind. Die Zählung der in den einzelnen Quadraten sichtbaren Keime erfolgt mit Hilfe der Lupe. Man zählt bei gleichmäßigem Wachstum nur eine Anzahl von Quadraten aus, nimmt das Mittel und multipliziert mit der Anzahl der Quadrate, die die Platte einnimmt. Bei größerer Keimzahl zählt man nur eine Reihe der kleineren Quadrate = $^1/_9$ qcm und berechnet im übrigen in gleicher Weise. Mie[20] quadriert die schwarze Platte des Zählapparates, da bei der Wolffhügelschen Anordnung für Keimzählung in Platten die Parallaxe störend wirkt.

Beim Auszählen der Petrischalen berechnet man gleichfalls den Durchschnitt pro qcm und multipliziert die gefundene Zahl mit der Quadratcentimeterzahl des Schalenflächeninhalts den man nach der Formel $r^2\pi$ berechnet. Da jedoch die Schalen keinen ganz ebenen Boden haben, sondern nach dem Rande zu abgerundet sind, ist es zur genaueren Zählung nötig, nicht einzelne Quadrate, sondern Sektoren auszuzählen.

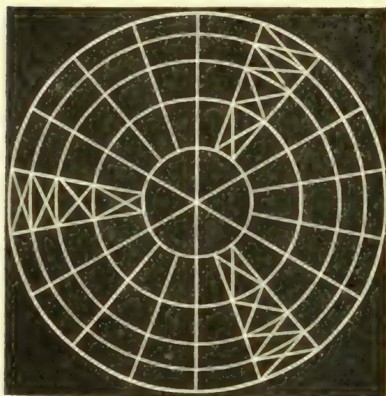


Fig. 55b.

Lafar[21] hat eine Zählplatte konstruiert (Fig. 55b), deren Sektoren in Felder von je 1 qcm Inhalt eingeteilt sind. Man zählt einen oder mehrere Sektoren aus und bestimmt mit Hilfe der gefundenen Zahlen die Keimzahl auf der ganzen Petrischale.

Bei einem sehr hohen Keimgehalt der Platten, nach M. Neisser[17] bereits wenn der Keimgehalt des Wassers 1500 Keime übersteigt, ist die Zählung mit dem Wolffhügelschen Apparat nicht exakt durchzuführen. Man zählt alsdann nach M. Neisser mit Hilfe des Mikroskops mehrere Gesichtsfelder, deren Größe man mittels eines Objektmikrometers für die bestimmte Linsenkombination und Tubuslänge ein für allemal bestimmt hat. Aus der Mittelzahl für ein Gesichtsfeld, der bekannten Größe des Gesichtsfeldes und dem Gesamtflächeninhalt der Platten kann man leicht die Zahl der Kolonieen berechnen. Die Zählung mit Hilfe des Mikroskops wird durch die Einfügung eines Okularzählnetzes nach Heim (Lehrb.) zwischen die beiden Linsen des Okulars erleichtert. Man hat bei der mikroskopischen Zählung darauf zu achten, dass man durch die ganze Tiefe des Gesichtsfeldes hindurchgeht, damit keine Keime entgehen. Die Zählung mittelst des Mikroskops gestattet auch die Berücksichtigung kleinster Kolonieen, die bei Anwendung der Lupe nicht sichtbar sind.

Die Zählung der Rollröhrchen vereinfacht man sich dadurch, dass man die Außenseiten des Röhrchens durch Längs- und Querstriche in Felder einteilt und diese mit einem von v. Esmarch[22] angegebenen Apparat auszählt (Fig. 56). Die Berechnung erfolgt bei bekannter Länge und Durchmesser des Röhrchens nach der Formel $l \,.\, 2\, r\, \pi$.

Der Vorteil des Plattenverfahrens beruht darin, dass man sich aufs genaueste auch über die Art der aufgegangenen Keime orientieren kann.

Dem Verfahren haften jedoch auch eine Reihe von Fehlern an, die den Resultaten der Zählung mit dieser Methode nur einen relativ sehr bedingten Wert verleihen.

Nicht jede Kolonie ist aus einem Keim hervorgegangen, vielmehr sind häufig die Bakterien in den Substraten, in denen ihre Keimzahl bestimmt werden soll, in schwer trennbaren Verbänden vorhanden, die ihrerseits nur zu einer Kolonie auswachsen können. Sodann entgehen Arten, die auf den gewählten Nährböden und bei den sonstigen eingehaltenen Züchtungsbedingungen nicht wachsen oder überhaupt nicht künstlich züchtbar sind der Zählung. Ein weiterer Nachteil des Plattenverfahrens beruht darin, dass es uns nur über die Zahl der entwicklungsfähigen Keime und dies wie erwähnt nur bis zu einem gewissen Grad orientiert, während es uns über die Zahl der gleichzeitig vorhandenen abgestorbenen Keime keine Auskunft zu geben vermag.

Methoden, um die Gesamtzahl aller Keime der lebenden sowohl wie der toten der künstlich züchtbaren und der nicht auf Nährböden wachsenden zu bestimmen, beruhen auf der direkten Zählung der Keime.

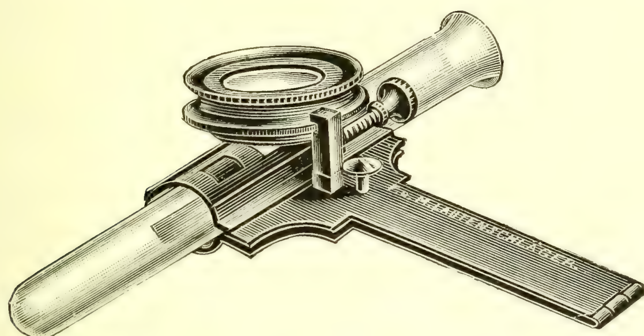


Fig. 56.

Es ist klar, dass diese Methoden für die Wasseruntersuchung nur bei einem sehr hohen Keimgehalt in Frage kommen können und daher im Vergleich zur Plattenmethode sehr selten in Anwendung gezogen werden. Doch seien sie hier gleich im Anschluss an die Kochsche Plattenmethode geschildert.

Winterberg[23] benutzt zur Keimzählung von Flüssigkeiten oder Bakterienemulsionen im allgemeinen die schon von Hueppe sowie von Lafar empfohlene Thoma-Zeisssche Zählkammer. Zur Verdünnung wird steriles destilliertes Wasser benutzt. Die Zählung geschieht mit Zeiss Objektiv D, Okular IV. Die Berechnung erfolgt nach der Formel $x = \frac{n}{y} \cdot 250000$, wobei x die Keimzahl in einem ccm, y die Summe der gezählten Quadrate und n die Zahl der gezählten Keime bedeutet. Die Methode liefert höhere Werte als die Plattenmethode. Man erhält natürlich keinen Aufschluss über die Art der Keime oder darüber ob sie noch leben oder nicht.

Klein[24] zählte die Bakterien direkt in gefärbten Präparaten. Die Herstellung der Präparate erfolgt abweichend von dem sonst üblichen Verfahren, indem die Färbung an feuchtem Material erfolgt und Trocknung

und Fixierung erst nachher vorgenommen wird. Eine Abspülung der Farbe durch Wasser unterbleibt gänzlich, um Fehler durch Herunterspülen der Bakterien vom Deckglas zu vermeiden. Nach dem KLEINschen Verfahren, dass ausführlich von HEHEWERTH[25] beschrieben ist, bringt man $^1/_2$ ccm der Flüssigkeit, deren Bakteriengehalt bestimmt werden soll, in ein Uhrschälchen, setzt die gleiche Menge Anilinwassergentianaviolettlösung hinzu und entnimmt mittelst einer geaichten Platinöse eine geringe Menge, die auf einem Deckglas gleichmäßig ausgestrichen wird. Nach Lufttrocknung und Fixation wird das Präparat in neutralem Xylolbalsam eingeschlossen. Man zählt 50 Gesichtsfelder mittelst des Mikroskopes und berechnet mit Berücksichtigung der Deckgläschengröße, des Inhalts der Platinöse und der Größe des Gesichtsfeldes die Bakterienzahl auf 1 ccm.

Auch bei diesem Verfahren ist die Bestimmung der Keimzahl zahlreichen Fehlern ausgesetzt. In der zum Ausgangsmaterial des Präparates dienenden Flüssigkeit resp. Bakterienemulsion können die Bakterien ungleich verteilt sein. Weiter ist die Eichung einer Oese nicht genau möglich; sodann können Bakterien an der Oese haften bleiben oder bei dem Verstreichen auf dem Deckglas durch Verstäubung verloren gehen.

3. Der Nachweis pathogener Keime im Wasser.

Von pathogenen Keimen, deren Nachweis im Wasser von hoher Bedeutung ist, kommen die Erreger der Cholera und des Typhus in Betracht. Zum Nachweis des Cholerabacillus verarbeitet man größere Mengen Wassers, denen man ein Gehalt von 1% Pepton und $^1/_2$% Kochsalz giebt (HEIM[26], KUTSCHER[27]). Diese Mischung bringt man in ERLENMEYER-Kölbchen in den Brutschrank bei 37°, wo eine Anreicherung der Cholerabazillen stattfindet. Sie sammeln sich vermöge ihres Sauerstoffbedürfnisses und ihrer Beweglichkeit an der Oberfläche der Flüssigkeit. Man entnimmt von ihr nach etwa 12 Stunden mit einer Platinöse geringe Mengen, die zur Plattenaussaat in der bekannten Weise verwendet werden. Von verdächtigen Kolonieen werden dann weitere Abimpfungen gemacht. Die Identifizierung der Art wird mit Hilfe des PFEIFFERschen Phänomens vorgenommen.

Für Typhusbakterien besteht eine brauchbare Anreicherungsmethode nicht, obwohl es nicht an Versuchen gefehlt hat, auch für den Typhus ein derartiges Verfahren ausfindig zu machen. Doch vermögen in einzelnen Fällen die im folgenden zu schildernden Methoden auch den Nachweis des Typhusbacillus aus dem Wasser zu erleichtern.

RODET[28] gelang die Isolierung des Typhusbacillus aus Wasser durch Vorkulturen mit Bouillon, die bei 45° gehalten wurden, eine Temperatur, bei der die meisten gelatineverflüssigenden Bazillen zu Grunde gehen, der Typhusbacillus aber lebensfähig bleibt. Aus den Vorkulturen wurden dann zum Nachweis der Typhusbazillen Plattenkulturen angelegt.

VINCENT[29] benutzte zur Vorkultur Peptonbouillon mit 0,7% Karbolsäuregehalt, die er mit dem zu untersuchenden Wasser infizierte und bei 42° bebrüten ließ. Nach eventuellen weiteren Uebertragungen waren alle Bakterien bis auf Typhus, Coli und wenige andere Arten vernichtet;

unter diesen konnten mittelst des Plattenverfahrens die Typhusbazillen isoliert werden.

PÉRÉ[30] benutzte erheblich größere Mengen zur Vorkultur, nämlich eine Mischung von 100 Bouillon, 5 Pepton, 1 Karbolsäure auf 1 Liter Wasser. Bebrütung bei 32—36°. Nach eventuell mehreren Uebertragungen werden wie bei den früheren Verfahren Plattenkulturen angelegt, um Typhus und Coli zu trennen.

KLEBER[31] konnte nach dem PÉRÉschen Verfahren den Typhusbacillus nicht zuverlässig nachweisen.

RAWITSCH & STSCHERBA[32] verwandten zur Bouillonvorkultur statt des Karbols *α* Naphtol (1%). Bei diesem Verfahren überwuchern jedoch die Colibazillen bei weitem den Typhuserreger, wie LÖSNER und andere fanden.

LÖFFLER[33] empfiehlt folgendes Verfahren der Anreicherung. 100 ccm des zu untersuchenden Wassers werden mit 10 ccm sterilisierten Kartoffelsaftes versetzt (etwa gleich 0,1‰ Salzsäure) und bei 30° bebrütet. Nach 8—12 Stunden wird eine geringe Menge Flüssigkeit in Kartoffelsaftgelatine übertragen und in Verdünnungen zur Aussaat gebracht. Durch die Vorkultur sind eine Reihe typhusähnlicher Wasserbakterien und zahlreiche gelatineverflüssigende Arten vernichtet.

Im übrigen benutzt man zum Nachweis der Typhusbazillen im Wasser mit oder ohne Vorkultur die zur Diagnose des Typhus angegebenen Nährböden. (Näheres hierüber siehe bei Typhus.)

Litteratur.

[1] MIQUEL, Annuaire de l'observatoire de Montsouris, 1879, 1885, 1886. — [2] KOCH, R., Mitt. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881. — [3] HESSE, ebd., Bd. 2, 1884. — [4] PETRI, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 3, 1887. — [5] EMMERICH, Archiv f. Hyg., 1883. — [6] SEHLEN, Fortschr. Med., 1884. — [7] KAMMERER & GIACOMI, Archiv f. exper. Pathol., 1886. — [8] STRAUS & WÜRZ, Ann. Pasteur, 1888. — [9] FRANKLAND, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 3, 1887. — [10] FICKER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 1896. — [11] CORNET, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 5, 1889. — [12] FLÜGGE, ebd., Bd. 25, 1897. — [13] HEYMANN, ebd., Bd. 30, 1899. — [13a] LASCHTSCHENKO, ebd. Bd. 30, 1899. — [14] FRÄNKEL, C., ebd., Bd. 2, 1887. — [15] EBERBACH, O., Hyg. Rundschau, Bd. 1, 1891. — [16] PFUHL, Centralbl. f. Bakt., Abt. I., Bd. 8., 1890. — [17] NEISSER, M., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 1895. — [18] v. ESMARCH, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 1895. — [19] HESSE & NIEDNER, ebd., Bd. 29, 1898. — [20] MIE, Hyg. Rundschau, Bd. 4, 1898. — [21] LAFAR, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 15, 1894. — Ders., Technische Mykologie. Jena 1897. — [22] v. ESMARCH, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1, 1886. — [23] WINTERBERG, ebd., Bd. 29, 1898. — [24] KLEIN, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 27, 1900. — [25] HEHEWERTH, Arch. f. Hyg., Bd. 39, 1901. — [26] HEIM, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 12, 1892. — [27] KUTSCHER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 19, 20 (1895). — [28] RODET, ref. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 6, 1889. — [29] VINCENT, Ann. Pasteur, 1890. — [30] PÉRÉ, M.. ebd., Bd. 5, 1891. — [31] KLEBER, A., ref. Hyg. Rundschau, Bd. 5, 1895. — [32] RAWITSCH-STSCHERBA, ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 8, 1892. — [33] LÖFFLER, Das Wasser und die Mikroorganismen. Weyls Handbuch d. Hyg., Bd. 1, 1896.

IV. Kapitel.

Die Methoden des Tierversuchs.

Die Methoden des Tierversuchs erheischen nur insofern eine besondere Besprechung, als sie von den sonst gebräuchlichen tierexperimentellen Methoden durch die eigenartigen Verhältnisse der Mikroorganismen abweichen.

A. Die Zwecke des Tierexperiments.

Wir verfolgen mit dem bakteriologischen Tierexperiment im wesentlichen einen doppelten Zweck. Einmal dient die Verimpfung unreinen Materials, in dem eine für das Versuchstier infektiöse Bakterienart vorhanden ist, dazu, diese durch eventuell mehrfache Tierpassage rein zu züchten. Wir benutzen so gewissermaßen das Tier als den optimalen Nährboden, auf dem die zu züchtende Art schließlich andere verdrängt. Durch Einspritzen von tetanushaltiger Erde gelingt es z. B. mit dieser Methode relativ leicht, den Tetanusbacillus rein zu züchten. Bei der ersten Tierpassage finden sich neben ihm wohl noch andere Bakterien, deren Zahl aber bei weiteren Impfungen mehr und mehr abnimmt, bis sie schließlich ganz verschwinden.

Der wichtigste Zweck des Tierexperiments aber ist der, festzustellen, inwieweit eine bei einer Krankheit gezüchtete Bakterienart für die gleiche Tierspecies und für andere, näher oder ferner stehende infektiös ist. Es ist natürlich ohne weiteres klar, dass man Schlüsse aus Verimpfungen, besonders auf andere Species nur beschränkt ziehen darf, zumal man nur selten die Verhältnisse schaffen kann, die dem natürlichen Infektionsmodus, was den Weg der Infektion oder die Dosis des Infektionsmaterials anlangt, entsprechen.

B. Instrumente für den Tierversuch.

Operationsbretter zum Aufspannen der Tiere existieren in zahlreichen Modellen. Für größere Tiere, wie Hunde, ist der Halter von Malassez (Fig. 57) sehr geeignet. Für kleinere Tiere, wie Kaninchen und Meerschweinchen, ist das Operationsbrett nach Tattin (Fig. 58) empfehlenswert. Klebs[1] immobilisierte Meerschweinchen dadurch, dass er sie unter Freilassung der Bauchwand mit einer Flanellbinde umwickelte. An derartig fixierten Tieren konnte er ohne Assistenz Injektionen in den Darm vornehmen. Voges[2] hat zur Ruhigstellung von Meerschweinchen einen sehr einfachen, Halter angegeben (Fig. 59). In eine cylindrische Blechbüchse mit seitlichem Schlitz und Siebboden wird ein Meerschweinchen hineingesteckt. An dem immobilisierten Tier können Injektionen, Temperaturmessungen und dergleichen vorgenommen werden. Für Ratten hat Curt Müller[3] einen Halter konstruiert (Fig. 60). Die Ratte wird im Nacken mit einer Metallkornzange gefasst und diese sowie das Schwanzende des Tieres mittelst federnder Klemme auf ein Metallbrett aufgespannt. Alsdann werden die Füße des Tieres mit Klemmen seitlich an das Brett fixiert. Kitasato hat einen ähnlichen Halter für Mäuse konstruiert (Fig. 61). Die Fixation des Tieres auf den Metalltisch erfolgt durch zwei federnde Klemmen, die am Schwanzende

und im Nacken angelegt werden. Der Tisch ist durch ein Kugelgelenk drehbar und lässt sich so in jeder Lage feststellen. Sehr zweckmäßig ist für mittelgroße und kleine Tiere das Universaloperationsbrett nach COWL[4] (Fig. 62a u. b). Das Brett besitzt zahlreiche Löcher, in die je nach der Größe des Tieres weiter voneinander entfernt oder näher zusammen die Beinhalter und der Kopfhalter gesteckt werden.

Von **Spritzen** benutzt man meist solche nach dem alten PRAVAZschen Typus: der Stempel kann mittelst Schraube am Stempelkopf so verstellt werden, dass der Stempelschaft absolut dicht an die Glaswand sich anschmiegt. Auf diese Weise wird ein Zurücktreten der Flüssigkeit hinter den Stempel möglichst vermieden. Um bei Undichtigkeiten des Stempels eine Infektion des Operateurs durch nach hinten tretende Flüssigkeit sicher zu vermeiden, hat GLÜCKSMANN den Spritzencylinder hinter den Stempel hohlkehlenartig erweitert. Die KOCHsche Spritze

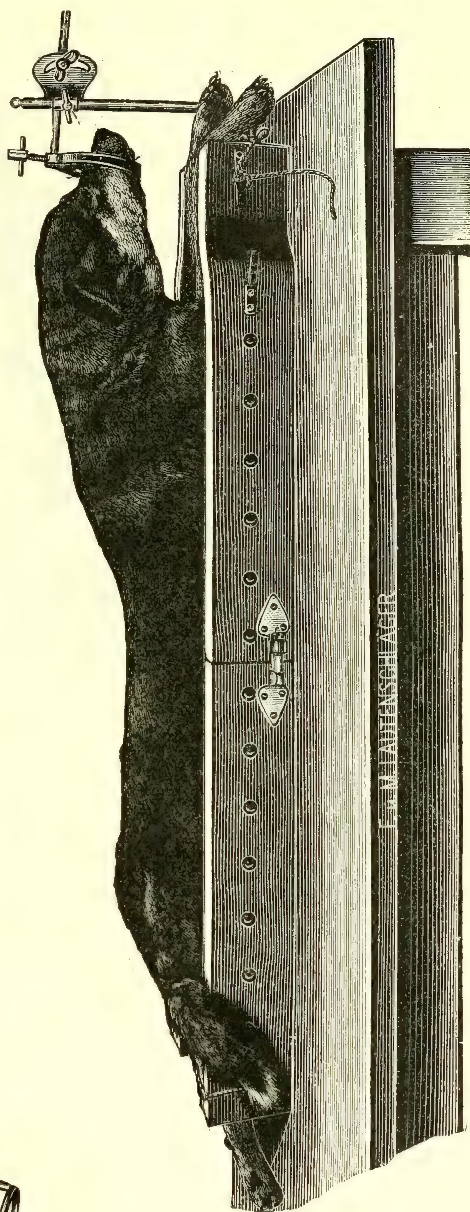


Fig. 57.

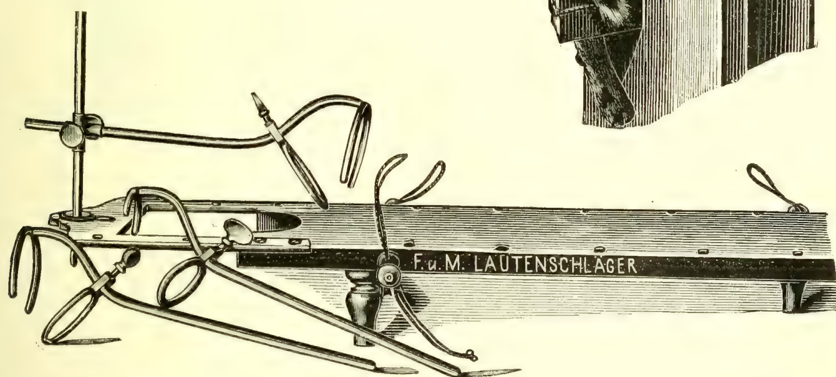


Fig. 58.

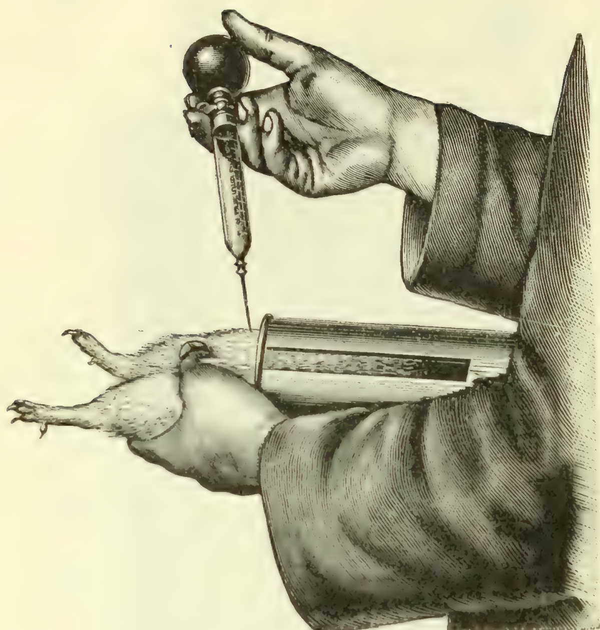


Fig. 59.

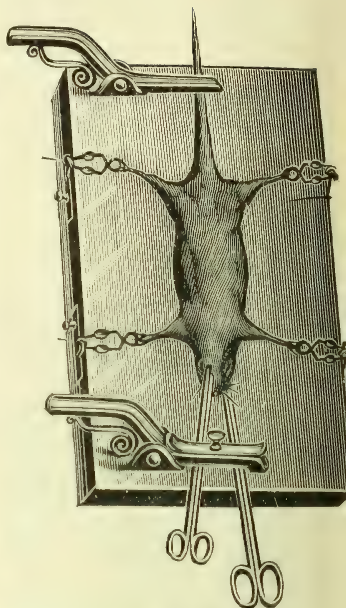


Fig. 60.

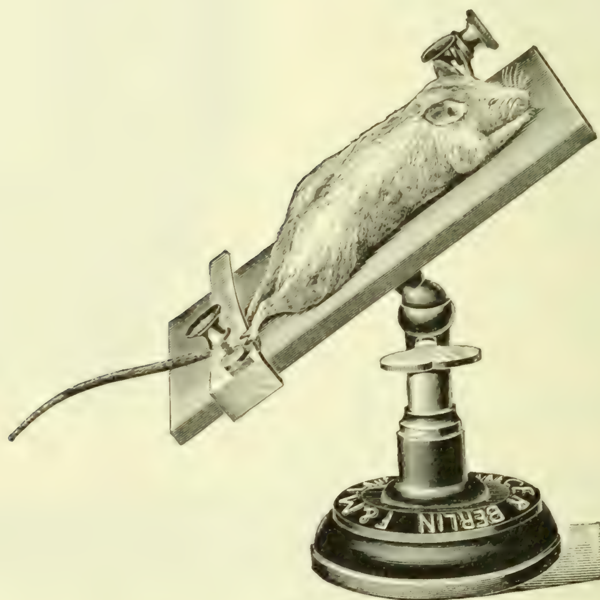


Fig. 61.

(Fig. 63) ist ganz ohne Stempel hergestellt. Im hintern Teil des Glasrohres, das vorne an einem eingeschliffenen Konus die Kanüle trägt, befindet sich ein Gummiballon mittels einer Metallfassung angebracht. An seiner hinteren Seite ist eine kleine Oeffnung, die beim Ansaugen der Flüssigkeit mit dem Daumen verschlossen zu halten ist. Nachdem

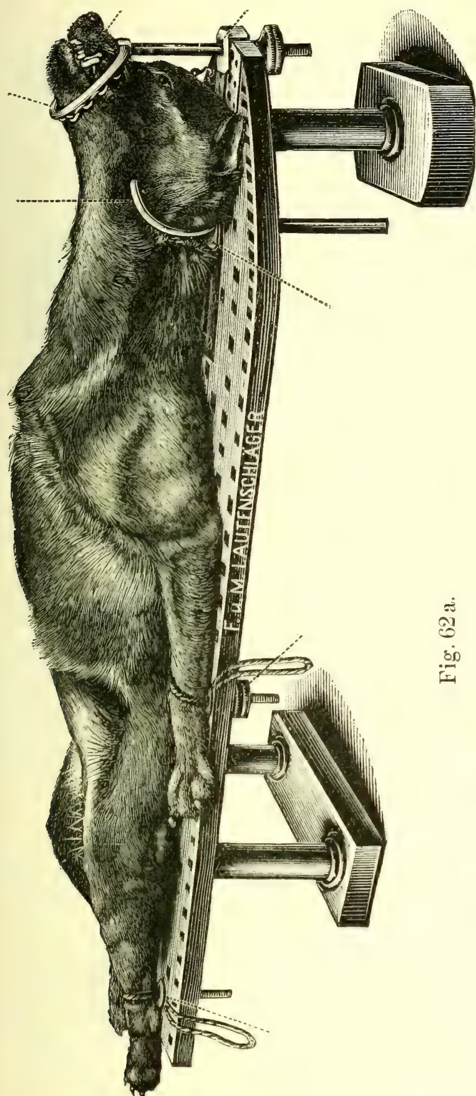


Fig. 62 a.

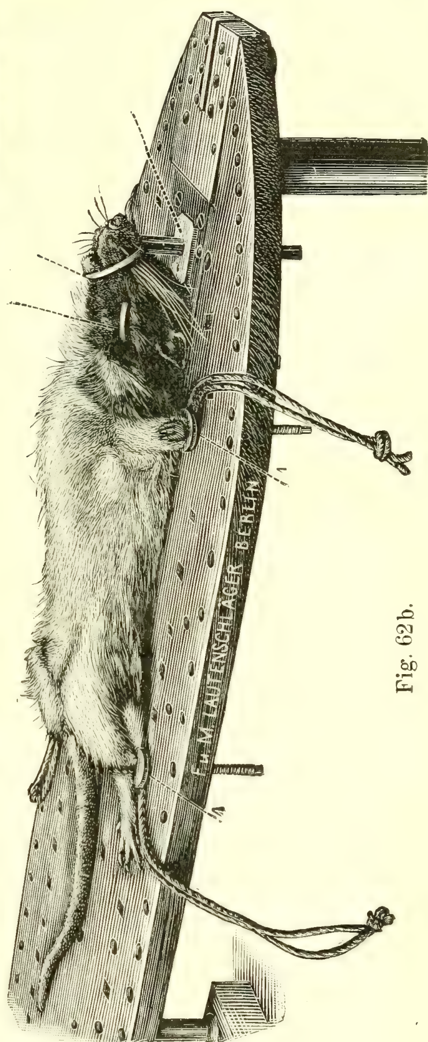


Fig. 62 b.

mit einem Metallhahn die Kommunikation zwischen Spritze und Ballon geschlossen ist, kann der Finger weggenommen werden. Das Entleeren der Spritze erfolgt nach Oeffnung des Hahnes durch Zusammendrücken des Ballons, dessen Oeffnung dabei verschlossen zu halten ist. Die Spritze von Strohschein (Fig. 64) besteht aus einem Rohr mit Graduierung, das vorne auf einem Konus aufgesetzt die Kanüle trägt und

hinten eine kleine Oeffnung hat. Auf das graduierte Rohr ist ein weiteres, hinten geschlossenes, reagenzglasähnliches Glasrohr aufgesetzt, das mit Hilfe einer Gummidichtung auf dem ersten luftdicht gleitet und so als Stempel wirkt.

Zur Injektion größerer Flüssigkeitsmengen dient u. a. ein von

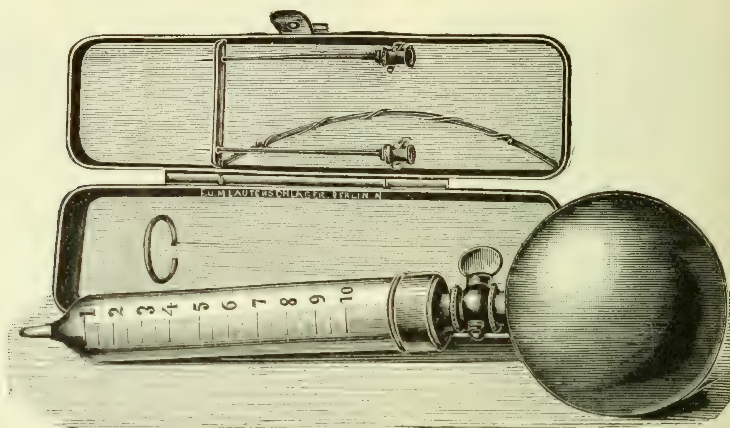


Fig. 63.

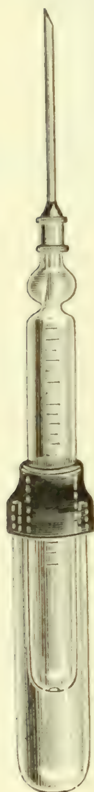


Fig. 64.

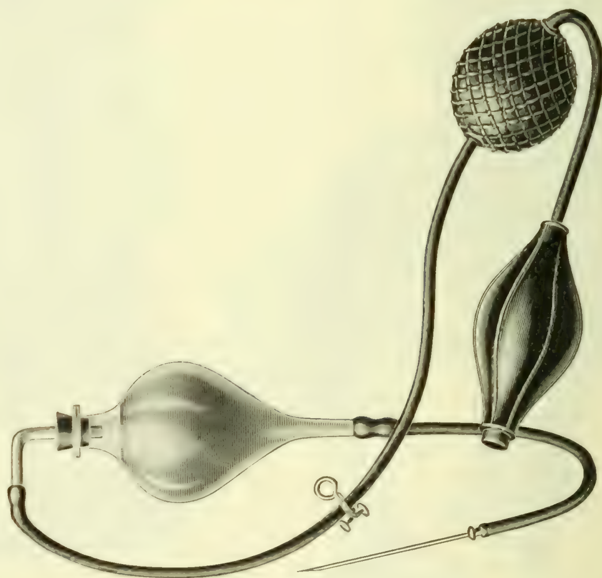


Fig. 65.

Ehrlich angegebener Apparat (Fig. 65). Er besteht aus einem sterilisierbaren Glaskolben mit zwei Oeffnungen für die zu injizierende Flüssigkeit. In die obere Oeffnung wird mittels eines durchbohrten Pfropfens ein Gebläse eingesetzt; über die untere ist ein Gummischlauch gestülpt, der die Kanüle trägt. Abschluss durch einen Quetschhahn.

Das für bakteriologische Zwecke gebräuchliche **Instrumentarium** ist im übrigen das in der Chirurgie und der experimentellen Physiologie übliche. Ein besonderes Besteck für bakteriologische Zwecke in einer Metalltasche sterilisierbar ist von R. PFEIFFER angegeben (Fig. 66a u. b).

C. Die Methoden der künstlichen Infektion.

Bei den Methoden der künstlichen Infektion sucht man wenigstens in der Mehrzahl der Fälle im Experiment den Modus der spontanen Infektion nachzuahmen. Man wird also Erreger, deren Ort des natürlichen Vorkommens der Darmkanal ist, in diesen einbringen, Bakterien, die sich z. B. in den Lungen finden, dort injizieren. In der überwiegenden Anzahl der Fälle aber wird die Injektion in die Haut oder in die Blutbahn wegen der bequemen Ausführbarkeit bevorzugt, obwohl diese Art der Applikation im wesentlichen nur für Wundkrankheitserreger dem natürlichen Weg der Infektion entspricht.

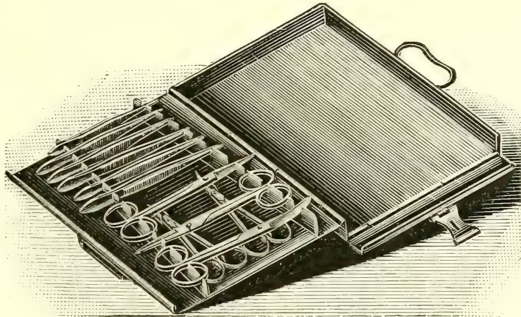


Fig. 66a.

Um bei der Infektion mit Reinkulturen das Virus vorher zu dosieren, kann man mit der Platinöse entnommene Mengen abwiegen. Nach PETRUSCHKY[5] verfährt man dabei so, dass man die Kulturmasse in ein tariertes Reagenzglas bringt und auf der chemischen Wage wiegt. Eine Fehlerquelle durch Wasserverdunstung soll nach PETRUSCHKY nicht vorhanden sein, da die bei der kurze Zeit dauernden Wägung verdunstenden Wassermengen sich an den Innenwänden des horizontal liegenden Reagenzglases kondensieren.

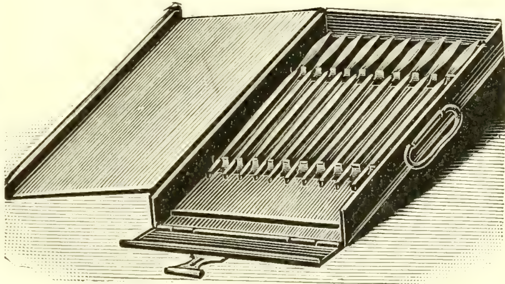


Fig. 66b.

SOBERNHEIM[6] schwemmte den Inhalt eines Agarröhrchens in 10 ccm Bouillon auf und nahm einen aliquoten Teil. Bei gleicher Agarfläche und gleichen Wachstumsbedingungen lässt sich auch mit dieser Methode eine hinreichend genaue Dosierung ermöglichen.

Einfacher ist das Verfahren von R. PFEIFFER[7], der sich eine bestimmte Oese (»Normalöse«) von 2 mgr Fassungsgewicht für seine Versuchsreihen herstellte und diese immer in gleicher Weise mit der Kulturmasse füllte. Die Normalöse Bakterienmaterial wird in Bouillon oder Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in entsprechender Verdünnung verimpft.

Bei manchen Versuchen sollen die zur Infektion dienenden Bakterien wohl dem Einfluß der Körpersäfte, nicht gleichzeitig aber dem der zelligen Elemente ausgesetzt sein. Man schließt sie daher vor dem Einbringen in den Tierkörper in Substanzen ein, die wohl für die

ersteren, aber nicht für die letzteren durchgängig sind. METSCHNIKOFF empfahl zu dem Zweck die feinen Membranen, die den Markraum des Schilfes (fraemites communis) auskleiden. Stückchen dieser Membranen werden mit den Bakterien beschickt, sackartig zugebunden und den Tieren in die Haut oder die Körperhöhle eingebracht. PETRUSCHKY[8] verwandte Stücke von getrocknetem Froschdarm, auch Säckchen aus Collodium elasticum eignen sich zum selben Zweck.

Die verschiedenen Infektionsmodi.

1. Infektion vom Intestinaltractus aus.

Man kann die einzubringenden Bakterien mit dem Futter oder mit dem Getränk der Tiere (Wasser oder Milch) mischen. Eventuell müssen die Tiere durch Hungern zur Aufnahme des infizierten Futers genötigt werden. KOCH, GAFFKY & LÖFFLER[9] brachten die Bakterien in ausgehöhlte Kartoffelwürfel, die wieder mit Kartoffelmasse bedeckt, auf den hinteren Teil der Zunge gelegt und dann von den Tieren ungeteilt verschluckt wurden. Bei Vögeln bringt man die infizierte Nahrung in den Schnabel und hält diesen zu, worauf die Tiere ohne weiteres das Material verschlucken. Flüssigkeiten verarbeitet man auch mit Mehl zu einem Brei und führt sie auf dieselbe Weise ein.



Fig. 67.

Um die keimtötende Wirkung des sauren Magensaftes zu paralysieren, hat R. KOCH[10] Meerschweinchen mit der Schlundsonde 5 ccm Natriumkarbonat in den Magen gespritzt und nach einiger Zeit gleichfalls mittels der Sonde eine Aufschwemmung der Keime in Bouillon gegeben. Eventuell gab er noch zur Sistierung der Peristaltik Opiumtinktur 1 ccm auf 200 gr Gewicht in die Bauchhöhle. HEIM (Lehrb.) verwendet statt Natriumkarbonat eine Schüttelmixtur von Magnesia usta, die nicht wie das Natriumkarbonat gleichzeitig einen Katarrh der Schleimhaut bewirkt. Die Einführung der Sonde geschieht in der Weise, dass man dem Tier einen durchbohrten, keilförmigen Klotz ins Maul steckt, durch dessen Bohrung die Sonde eingeführt wird.

NIKATI & RIETSCH[11] umgingen die störende Wirkung des Magensaftes dadurch, dass sie das Material direkt in das durch Laparotomie freigelegte Duodenum einspritzten.

2. Infektion durch die Lungen.

Um Untersuchungen über die Aufnahme von Keimen durch die Lungen anzustellen, kann man das Versuchstier in einen gut verschlossenen Kasten bringen, in dem eine Suspension der Bakterien in sterilem Wasser versprayt wird. Die Art und Weise wie hier die Bakterien in Massen in die Luft gelangen, entspricht freilich nicht den natürlichen Bedingungen.

Zudem handelt es sich nicht um reine Inhalation, da ein Verschlucken des reichlich herumgespritzten Materials nicht auszuschließen ist. BUCHNER[12] brachte daher den Sprayapparat außerhalb des Käfigs an und leitete nur die versprayten Dämpfe in diesen hinein. Der Sprayapparat (Fig. 67) befindet sich auf dem Boden eines großen Reagenzglases, das durch einen doppelt durchbohrten Gummipfropfen verschlossen ist. Durch die eine Oeffnung des Gummipfropfens geht ein dünnes, oberhalb des Pfropfens rechtwinklig gebogenes Glasrohr, das mit einem Gebläse verbunden ist, bis zum Sprayapparat, den die bakterienhaltige Flüssigkeit umgiebt. Ein zweites weiteres Rohr reicht nur bis zur Unterfläche des Gummipfropfens und steht mit dem Käfig in Verbindung. Durch dieses weitere Rohr tritt die mit Bakterien beladene feuchte Luft zu dem Tier. Soll bakterienhaltiger Staub vom Tier eingeatmet werden, so bedient man

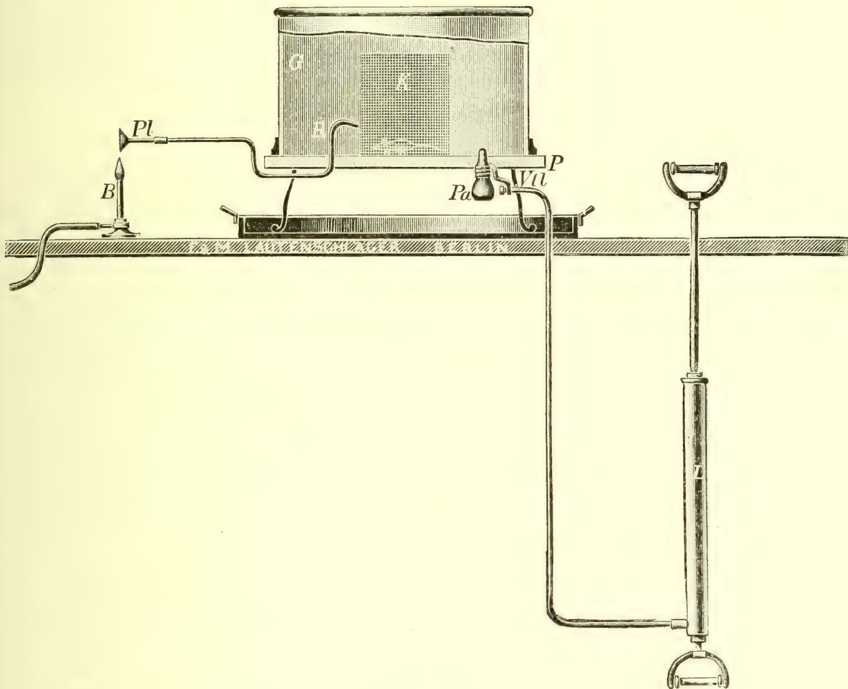


Fig. 68.

sich gleichfalls zweckmäßig einer Versuchsanordnung von BUCHNER. Das Tier befindet sich in einem weitmaschigen Drahtkäfig, welcher von einer Glasglocke überdeckt ist. Diese geht nach unten in einen geschlossenen, trichterförmigen Blechkasten über. Auf den Grund dieses Blechkastens kommt der bakterienhaltige Staub. Durch ein in der oberen Oeffnung der Glocke befindliches und mit einem Gebläse in Verbindung stehendes Rohr kann der Staub aufgewirbelt und der Luft des Käfigs mitgeteilt werden.

Speziell für die Inhalationsversuche mit Pest hat MARTINI[13] einen Inhalationsapparat (Fig. 68) angegeben, der den Experimentator beim Arbeiten nach Möglichkeit vor Gefahr schützt. Ein von der Firma BURROUGH, WELLCOME & Co. unter dem Namen »Paroleine« eingeführter Zerstäuber

Pa, der mit einer Luftpumpe L (Fahrradpumpe) in Verbindung steht, ist am oberen Ansatz mittels eines Schraubengewindes in eine Glasplatte P luftdicht eingeschraubt. Auf der Glasplatte steht der Käfig K mit dem zu infizierendem Tier; darüber wölbt sich eine Glasglocke G, die man luftdicht mittels Vaseline auf die Platte aufsetzt. In die Glasplatte ist weiterhin ein nach außen mündendes Rohr R eingelassen, das den Luftaustausch zwischen dem Inneren der Glasglocke und der Außenluft vermittelt. An den nach außen mündenden Teil dieses Rohres ist ein Platinrohr P angeschraubt, das durch einen Brenner B erhitzt wird. Die hier mit der infizierten Luft austretenden Keime werden dadurch sofort sicher vernichtet.

Da bei Inhalationsversuchen immerhin die Möglichkeit gegeben ist, dass die Infektion durch Mund und Nasenhöhle erfolgt, so empfiehlt es sich unter Umständen, die Einspritzung direkt in die Trachea vorzunehmen. Man legt die Trachea frei und injiziert unter Vermeidung von Schleimhautverletzungen das Material mit einer Spritze, deren Kanüle zwischen zwei Trachealringen eingestochen wird. Natürlich ist eine Infektion der Operationswunde streng zu vermeiden.

3. Impfung von der Haut aus.

Von der **unverletzten Haut** aus hat zuerst Garré[14] durch Einreibung der Bakterien Infektionen erzielt.

Kutane Impfungen werden in der Weise vorgenommen, dass man das Material in leichte Hautverletzungen, wie sie z. B. schon beim Rasieren der Haut gesetzt werden, hineinbringt. Zweckmäßig nimmt man die Impfung am Ohr vor, das die Tiere nicht belecken können.

Sehr schön lässt sich die Entwickelung der Infektion beobachten, wenn man in die durchsichtige Hornhaut impft.

Soll bei der **subkutanen Impfung** das Material absolut ohne Vermengung mit an der Haut haftenden Keimen eingebracht werden, so ist strenge Asepsis beim Operieren erforderlich. Die subkutane Impfung erfordert eine verschiedene Methode, je nachdem es sich um die Einbringung festen oder flüssigen Materials handelt.

Bei Einimpfung festen Materials (Gewebstücke u. s. w.) legt man mit einem Scherenschnitt eine kleine Hautwunde an, erweitert dieselbe mittels eines Platinspatels zu einer Tasche und schiebt das Material mit einer Platinnadel oder einer Pinzette ein. Die Wunde kann mit Collodium verschlossen oder eventuell vernäht werden. Die Injektion von Flüssigkeiten erfolgt in eine Hautfalte. Durch Massage wird nachher das Material im Unterhautzellgewebe gleichmäßig verteilt. Ebenso wie subkutan erfolgt die Impfung intramuskulär.

4. Impfung in die Blutbahn.

Bei Kaninchen erfolgt die Injektion in die komprimierte, vorher durch einen Scherenschnitt oberflächlich freigelegte äußere Randvene des Ohres. Bei kleineren Tieren legt man die Jugularis frei und impft in diese. Bei größeren Tieren kann man durch Druck am Halse die Vena jugularis zum Anschwellen bringen und direkt die Kanüle einführen. Man schneidet an der betreffenden Stelle die Haare ab, kauterisiert eine kleine Hautstelle und geht durch den sterilen Schorf mit der Kanüle ein.

Es seien an dieser Stelle im Anhang einige Methoden zur sterilen Entnahme von Blut besprochen. Bei Menschen geschieht sie durch Aderlass unter aseptischen Kautelen oder durch einen blutigen Schröpfkopf nach Desinfektion der Haut. Zur sterilen Entnahme bei Tieren führt SALOMONSEN eine am einen Ende fein ausgezogene und verschlossene Glasröhre in die Blutbahn ein, bricht hier die Spitze ab und saugt durch den weiteren und mit Watte verstopften Teil des Rohres das Blut ein. Die feine Oeffnung wird unmittelbar nach der Entnahme wieder abgeschmolzen.

Eine keimfreie Entnahme ist gleichfalls mit der folgenden Methode gewährleistet. Man zieht die Kuppe eines sterilen, mit Watte verschlossenen Reagenzglases über der Flamme zu einer Kapillare aus, bricht die Spitze ab und geht mit dem feinen Röhrchen in die frei gelegte Arterie ein. Durch den Blutdruck steigt das Blut in dem Reagenzglas in die Höhe. Nach Herausnahme des Röhrchens und Unterbindung des Gefäßes wird die feine Mündung des Reagenzglases über der Flamme vorsichtig zugeschmolzen.

5. Impfung in die Brusthöhle.

Man geht mit der Kanüle in einem Interkostalraum ein und injiziert. Um Verletzungen zu vermeiden, empfiehlt sich die Verwendung einer stumpfen Kanüle.

6. Impfung in die Bauchhöhle.

Bei der intraperitonealen Impfung besteht die Gefahr einer Darmverletzung und damit einer Mischinfektion. Dieselbe wird vermieden, wenn man nach dem Vorgang von R. PFEIFFER stumpfe Kanülen verwendet. Zu dem Zweck ist es nötig, die Bauchdecke in der Mitte zwischen Sternum und Symphyse mit einem kleinen Scherenschnitt einzuschneiden. Durch die freiliegende Muskulatur dringt die Kanüle ohne Mühe durch. Von STEPHENSON & BRUCE [15] ist eine besondere Kanüle zur Injektion in die Bauchhöhle angegeben worden. Dieselbe besteht aus einer gekrümmten Nadel, deren Ausflussöffnung sich nicht am Ende, sondern an der Konvexität befindet. Bei der Injektion hebt man eine Bauchfalte samt dem Peritoneum auf, stößt die Nadel durch, lässt die Bauchfalte los und vollzieht die Injektion. Das Einströmen der Flüssigkeit erfolgt durch die in die Bauchhöhle hineinragende Oeffnung der Kanüle. SOBERNHEIM steckte in gleicher Weise eine gewöhnliche Kanüle durch eine Bauchhautfalte und zog sie dann etwas zurück, bis sie frei in das Peritoneum hineinragte.

7. Impfung in das Centralnervensystem.

Zur subduralen Impfung legt man unter aseptischen Kautelen die Schädelwand frei, öffnet sie mit einem von KOLLIN angegebenen und von BABES [16] für diese Zwecke modifizierten Trepan und injiziert unter die Dura. Injektionen in den Wirbelkanal werden nach HEUBNER [17] in der Weise vorgenommen, dass man mit der Kanüle zwischen zwei Wirbeln eingeht und in die Dura einimpft.

8. Impfung in die vordere Augenkammer.

Die Impfung in die vordere Augenkammer gestattet ebenso wie die in die Cornea die Beobachtung des sich entwickelnden Krankheits-

prozesses. Man hält den eventuell kokaïnisierten Augapfel mit einer Pinzette nach unten und geht am oberen äußeren Rand der Cornea mit einer Lanzette ein. Während des Zurückziehens derselben muss die Spitze gegen die Hornhaut gerichtet sein, damit die eventuell prolabierende Iris nicht verletzt wird. In die gesetzte Oeffnung wird das zu impfende Material mit einer Irispinzette oder einer Spritze eingebracht.

D. Die Methode der Tiersektion.

Das Tier wird auf dem Rücken liegend auf ein Brett aufgespannt, indem die vier Extremitäten mit Nägeln auf demselben befestigt werden. Die Haare werden in der Mitte der Bauch- und Brusthaut abgeschoren, die Haut eventuell rasiert und die Hautfläche mit Sublimat benetzt. Die Haut wird nunmehr vom Manubrium sterni bis zur Symphyse durchtrennt. Ferner werden an den Enden des Längsschnittes Querschnitte nach den Extremitäten zu angelegt und die Haut wird vollständig zurückpräpariert, wobei man auf eventuelle Veränderungen im Gewebe zu achten hat. Sind Drüsenschwellungen, Abszesse oder entzündliche Erscheinungen des subkutanen Gewebes vorhanden, so werden zunächst Drüsenteile oder Stücke der veränderten Haut mit sterilen Instrumenten herausgeschnitten und in sterile Doppelschälchen gebracht. Eiter aus Abszessen wird sofort auf Nährböden ausgestrichen und eine andere Partie zu mikroskopischen Präparaten verarbeitet. Nach der Untersuchung der Haut werden die freiliegenden Bauchdecken nochmals mit Sublimat abgespült, um eventuell aufliegende Haare zu beseitigen. Man fasst nunmehr mit einer sterilen Pinzette die Bauchwand und trennt sie in der Linea alba mit einer mit stumpfer Spitze versehenen Scheere durch. Es erfolgt zunächst eventuell eine Aussaat des Peritonealexsudats und die Anlegung mikroskopischer Präparate aus demselben. Alsdann werden die Organe der Bauchhöhle oder geeignete Stücke davon nacheinander mit sterilen Instrumenten herausgenommen und in sterile Doppelschalen eingelegt. Soll der Darmtractus untersucht werden, so wird er nach Beendigung der Thoraxsektion oberhalb des Magens und am Rectum unterbunden, vom Mesenterium getrennt und gleichfalls in eine sterile Schale gebracht. Die Eröffnung des Thorax erfolgt durch zwei Schnitte zu beiden Seiten des Sternums. Das Herz wird mit einem heißen Platindraht oder mit sterilem Messer angestochen und ein Heraustreten der Blutstropfen zur Aussaat, eventuell zur mikroskopischen Untersuchung benutzt. Nunmehr erfolgt die Herausnahme der Lungen und des Herzens und die Aufbewahrung in steriler Schale.

Zur Freilegung des Rückens, an dem sich eine eventuell zu untersuchende Impfstelle befinden kann, wird die Halswirbelsäule durchtrennt und die Haut von oben nach unten frei präpariert.

Es ist darauf zu achten, dass man möglichst für die Entnahme jeden Organs, vor allem aber für die äußeren Hautschnitte besondere sterile Instrumente benutzt. Die gebrauchten Instrumente werden sogleich in einen in Thätigkeit befindlichen Schimmelbusch'schen Sterilisierungsapparat oder in Karbolwasser gebracht.

Nach Beendigung der Sektion werden die einzelnen Organe mit sterilen Instrumenten aufgeschnitten, dann mit sterilen Pinzetten gefasst, auseinandergerissen und möglichst aus der Tiefe das Material zur Züchtung mit sterilem Platindraht herausgenommen. An die Aussaat schließt sich

die Verfertigung mikroskopischer Präparate an; danach werden Stücke der Organe zur Fixierung in Alkohol gebracht.

Der Kadaver wird nach Beendigung der Obduktion verbrannt.

Litteratur.

[1] KLEBS, Deutsche med. Wochenschr., 1892. — [2] VOGES, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 18, 1895. — [3] CURT MÜLLER, ebd., Abt. I, Bd. 13, 1893. — [4] COWL, Du Bois-Reymond Arch., 1896. — [5] PETRUSCHKI, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 1892. — [6] SOBERNHEIM, ebd., Bd. 15, 1893. — Ders., ebd., Bd. 20, 1895. — [7] R. PFEIFFER, ebd., Bd. 17, 1891. — Ders., ebd., Bd. 11, 1892. — [8] PETRUSCHKI, Ziegler's Beiträge, Bd. 33, 1888. — [9] KOCH, GAFFKY, LÖFFLER, Mitt. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 2, 1884. — [10] KOCH, Berl. klin. Wochenschr., 1885. — [11] NICATI & RIETSCH, Semaine méd., 1884. — [12] BUCHNER, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 6, 1889. — [13] MARTINI, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 38, 1901. — [14] GARRÉ, Fortschr. Med., 1885. — [15] STEPHENSON & BRUCE, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 9, 1891. — [16] BABES, ebd., Abt. I, Bd. 4, 1888. — [17] HEUBNER, Deutsche med. Wochenschr., 1896.

V. Kapitel.

Methoden der Beobachtung der Lebensäufserungen der Bakterien.

A. Methoden der Beobachtung der Lokomotionsfähigkeit.

Das Studium der Bewegung der Bakterien geschieht im hängenden Tropfen, wo man sowohl Ortsveränderung als auch Bewegungen an der Stelle, wie Drehung der Bakterien um ihre Körperaxe, Wirbelbewegung u. s. w. studieren kann. Dagegen kann man die Bewegungsorgane, die Geißeln, deutlich nur in gefärbten Präparaten zur Darstellung bringen (s. S. 425ff).

Die Bewegungsintensität ist von verschiedenen äußeren Momenten abhängig. Die Bewegungsfähigkeit kann bei unter normalen Verhältnissen beweglichen Arten ganz verloren gehen. Hemmenden Einfluss haben ungenügende Ernährung, ungünstige Reaktion und Zusammensetzung des Nährbodens, ferner ungünstige Temperaturen und bei aëroben Arten Sauerstoffmangel. Auf diese Momente hat man Rücksicht zu nehmen, sobald man ein sicheres Urteil über die Bewegungsfähigkeit einer Bakterienart gewinnen will, z. B. lässt sich die von PFEFFER sogenannte »Hungerstarre« durch Züchtung auf geeigneten Nährböden wieder aufheben. Der hemmende Einfluß zu starker Salzkonzentration des Nährbodens wird durch Auswaschen der Bakterien mit Wasser wieder aufgehoben. Die Starre infolge Beobachturg bei zu niederer Temperatur wird durch günstigere Temperatur beseitigt und die Bewegungsfähigkeit nimmt dann bis zu einem Optinum an Intensität zu. Durch äußere Einflüsse kann die Bewegung eine gewisse Richtung erhalten (positive und negative Chemotaxis).

Eine vergleichende Messung der aktiven Beweglichkeit der Bakterien sowohl auf festen wie auf flüssigen Nährböden hat GABRITSCHEWSKI[1] nach einer besonderen Methode versucht. Genau horizontal in Petrischalen erstarrte Agarböden werden mit einem sterilen runden Stück in Bouillon getränkten Fließpapiers bedeckt, auf dem man vorher ein Kreuz mit

4 gleich langen Schenkeln in Quadratcentimetereinteilung liniiert hat. Das Papier wird mit einer dicken Platinöse auf der Agarplatte so ausgebreitet, dass die darunter befindlichen Luftblasen verschwinden. Auf den vier Schenkeln des mit Quadratcentimeterteilung versehenen Kreuzes werden 1 qcm große Stückchen von sterilisiertem Filtrierpapier verschieden weit von der Mitte entfernt aufgelegt. Die Mitte des centralgelegenen Quadrats infiziert man mittels einer Platinöse mit der Kultur der zu untersuchenden Bakterienart und bringt die Platte in den Brutschrank. Nach einigen Stunden entnimmt man mittels steriler Pinzetten die verschieden weit von der Mitte aufgelegten Papierstückchen und bringt sie in Bouillonröhrchen. Es wird eine Infektion der Bouillonröhrchen nur durch diejenigen Stückchen erfolgen, bis zu denen die Bakterien über das Filtrierpapier hingewandert waren. Die Zeit, in der die Bakterien so eine gewisse Entfernung zurücklegen, giebt einen Aufschluss über die Schnelligkeit ihrer Bewegung. Die Wachstumsgeschwindigkeit, die gleichfalls hier in Betracht zu ziehen, ist spielt nach Gabritschewski nur eine untergeordnete, das Resultat nicht störende Rolle.

Um die Bewegungsgeschwindigkeit in flüssigen Medien zu studieren, nimmt Gabritschewski eine Glasröhre, die am einen Ende nach oben gebogen und vermittels gut schließender Glashähne in vier Abschnitte zerlegt ist. Die Länge eines jeden Abschnittes beträgt etwa 5 cm. Der sterilisierte Apparat wird bei offenstehenden Hähnen mit der Nährflüssigkeit gefüllt. Nachdem der zugehörige Hahn geschlossen ist, wird der nach oben gebogene Endabschnitt der Röhre wieder geleert und es wird hier die sterile Nährflüssigkeit durch eine Bouillonkultur der zu untersuchenden Bakterienart ersetzt. Man öffnet alsdann den Hahn wieder und stellt den Apparat in den Brutschrank. Die Schnelligkeit des Fortschreitens der Trübung in den einzelnen Abschnitten giebt einen Maßstab für die Geschwindigkeit der Bakterienbewegung und die Wachstumsenergie. Man kann auch aus den verschiedenen Abschnitten, ehe schon mikroskopisch eine Trübung sichtbar ist, Proben entnehmen, in Bouillon impfen und danach ersehen, wie weit das Wachstum bereits vorgeschritten ist. Bei dieser Versuchsanordnung kommt als störendes Moment allerdings noch die Brownsche Molekularbewegung und Diffussionsströmungen zwischen den einzelnen Abschnitten des Apparates in Betracht; diese sind eine Folge der Veränderung der chemischen Zusammensetzung des Röhreninhalts bedingt durch das Bakterienwachstum. Immerhin giebt aber auch dieses Verfahren, wenn auch weniger genau als die Plattenmethode, einen Maßstab für die aktive Beweglichkeit der Bakterien. Beide Methoden sind auch zur Isolierung beweglicher Arten von anderen und zur Isolierung von verschieden intensiv beweglichen Arten zu gebrauchen.

Litteratur.

[1] Gabritschewski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35. 1900.

B. Methoden zur Beobachtung der Vermehrung der Bakterien.

Die Vermehrung der Bakterien kann im hohlgeschliffenen Objektträger, besonders bei Anwendung des heizbaren Objekttisches direkt beobachtet werden. Eine maximale Vermehrungsgeschwindigkeit kann aber unter den hier herrschenden ungünstigen Ernährungsverhältnissen und der ungenügenden Sauerstoffzufuhr nicht statt haben; eine quantitative Bestimmung ist nicht möglich.

Eine Methode, die es gestattet, die Vermehrungsgeschwindigkeit von Bakterien unter günstigen äußeren Bedingungen zahlenmäßig zu bestimmen, ist von BUCHNER, LONGARD & RIEDLIN[1] angegeben. Sie impften eine Fleischwasserpeptonzuckerlösung mit der zu untersuchenden Art und bestimmten die Zahl der Bakterien in der Aussaat (primäre Plattenkulturen); nach einer bestimmten Zeit der Bebrütung wurde dann die Zahl der Bakterien in der Ernte (sekundäre Plattenkulturen) bestimmt. Mit Berücksichtigung der Zeitdauer zwischen Aussaat und Ernte lässt sich aus der Differenz der Kolonieenzahl zwischen der primären und sekundären Platte die Größe der Generationsdauer, d. h. die Vermehrungsgeschwindigkeit berechnen. Bezeichnet man mit a die Zahl der Bakterien der primären Platte, mit b die Zahl der Bakterien der sekundären Platte und mit e die Zahl der Generationen, so werden aus a Bakterien unter Voraussetzung, dass die Bakterien sich stets durch Zweiteilung vermehren, nach einer Generation $a \,.\, 2$, nach zwei Generationen $a \,.\, 2^2$, nach drei Generationen $a \,.\, 2^3$ und nach n Generationen $a \,.\, 2^n$; $b = a \,.\, 2^n$; $n = \frac{\lg b - \lg a}{\lg 2}$. Die Dauer jeder einzelnen Generation ist $\frac{t}{n}$, wobei t die Versuchszeit bedeutet.

Die Anlegung der primären und sekundären Platte geschah in diesen Versuchen auf folgende Weise. Es wurde eine Platinöse der zu untersuchenden Reinkultur in Fleischwasserpeptonlösung in 50 ccm steriler Kochsalzlösung übertragen. Hiervon kam 1 ccm in 50 ccm steriler Fleischwasserpeptonlösung. Aus dieser Verdünnung wurde mit 1 ccm die primäre Platte angelegt, zur Bestimmung der Größe der Aussaat, und nach einer gewisse Zeit dauernden Bebrütuug mit gleicher Menge die sekundäre Platte zur Bestimmung der Ernte. Die Versuchszeit soll nicht mehr als 2 bis 5 Stunden betragen, da nach dieser Zeit bereits eine Erschöpfung des Nährbodens und eine Hemmung der Lebensenergie durch die Anhäufung schädigender Zersetzungsprodukte eintreten kann, wodurch die Generationsdauer natürlich verlängert wird. Auch das Alter der Ausgangskultur ist in gleichem Sinne von Einfluss auf die Generationsdauer. Nach MAX MÜLLER[2] und HEHEWERTH[3] muss man bei der Berechnung der Generationsdauer darauf Rücksicht nehmen, dass bei nicht ganz frischen Kulturen in einer initialen Periode die Fortpflanzung zunächst ausbleiben kann. Nur bei ganz jungen Kulturen beginnt die Fortpflanzung sofort.

Ueber Bakterienzählung s. S. 485ff.

Litteratur.

[1] BUCHNER, LONGARD & RIEDLIN, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 2, 1887. — [2] MAX MÜLLER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 1895. — [3] HEHEWERTH, Archiv f. Hyg., Bd. 39.

C. Die Methoden zum Nachweis der Sporenbildung.

Die Sporen wurden zuerst von PERTY[1] beobachtet. Mit Hilfe des Mikroskops lässt sich durch die Methode des hängenden Tropfens sowohl der Vorgang der Sporenbildung, als auch der Auskeimung der Sporen zu vegetativen Formen verfolgen, wie das COHN[2] zum erstenmal gelang. Der Nachweis der Sporen in Dauerpräparaten geschieht durch Färbung mittelst der auf Seite 424 angegebenen Methoden.

In einfach gefärbten Präparaten erscheinen die Sporen ungefärbt, aber auch selbst in sporenfreien Bakterien können, wie Buchner[3] gezeigt hat, ungefärbte vakuolenartige Stellen, die sich infolge von Kontraktion des Protoplasmas gebildet haben, Sporen vortäuschen.

Die Methode der färberischen Sporendarstellung ist eine weit unsicherere wie die der Beobachtung der Sporenbildung und Auskeimung im hängenden Tropfen. Eine weitere Methode zum Nachweis der Sporen beruht auf der Thatsache, dass sie widerstandsfähiger als Bakterien sind. Man prüft daher das Verhalten der verdächtigen Bakterien gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen. Bei Temperaturen, die die vegetativen Bakterienformen sicher zum Abtöten bringen, können Emulsionen des sporenhaltigen Materials ihre Keimfähigkeit noch bewahren. Dasselbe ist der Fall, wenn man auf die sporenverdächtige Bakterienaufschwemmung Antiseptica in einer Konzentration einwirken lässt, die sporenfreie Bakterien sicher tötet. Findet nach, für die Vernichtung der vegetativen Formen genügend langer Einwirkung derartiger Agentien noch ein Wachstum statt, so kann daraus mit Sicherheit auf das Vorhandensein von Sporen geschlossen werden. Da es jedoch auch weniger widerstandsfähige Sporen giebt, so ist umgekehrt die Vernichtung der Keimfähigkeit durch die erwähnte Mittel kein Beweis für das Fehlen von Sporen.

Um Sporen zu erhalten, ist es nur nötig, die sporenbildende Art eine Zeit lang bei günstiger Temperatur fortzuzüchten, während man durch Tierpassage sicher ein sporenfreies Material gewinnt; im Tierkörper sind Sporen noch nicht gefunden. Man kann aber auch sporenfreie Bakterien bei niederen Temperaturen erhalten; so fand R. Koch[4], dass unter 16° der Milzbrand keine Sporen bildet; ebenso bilden Aëroben bei Luftmangel und Anaëroben bei Sauerstoffzutritt keine Sporen (Slupski[5], Jacobitz[6]). Endlich kann man durch Zusatz entwicklungshemmender Substanzen asporogene Rassen züchten. Behring gelang das z. B. durch Züchtung in Salzsäuregelatine und in Rosolsäuregelatine.

Um Sporen frei von vegetativen Formen zu erhalten, setzt man das Material einer Temperatur aus, die die vegetativen Formen vernichtet ohne die Sporen abzutöten.

Litteratur.

[1] Perty, Zur Kenntnis kleinster Lebensformen, 1852. — [2] Cohn, Beiträge zur Biologie der Pflanzen, 1876. — [3] Buchner, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 4, 1888. — [4] R. Koch, Mitt. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 1. — [5] Slupski, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 30, 1901. — [6] Jacobitz, ebd., Abt. I, Bd. 30, 1901. — [7] Behring, Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., Bd. 6, 1889.

D. Methoden zur Bestimmung des Sauerstoffbedürfnisses.

Darüber, ob eine Bakterienart anaërob oder aërob ist, giebt unter Umständen schon die Stichkultur Aufschluss. Wachsen die Bakterien nur in den obersten Schichten des Stichkanals, so ist die Art streng aërob, wachsen sie auch in tieferen Partieen, so ist die Aërobiose eine fakultative, ist endlich nur in den untersten Teilen des Stichkanals ein Wachstum sichtbar oder erfolgt es nur unter strengem Luftabschluss in Wasserstoffatmosphäre u. s. w., so ist die betreffende Bakterienart streng anaërob. Nicht bei allen aëroben Arten herrscht das gleiche Sauerstoffbedürfnis.

Vielmehr sind die verschiedenen Arten auf eine verschiedene Sauerstoffspannung abgestimmt. Eine Methode, die dies demonstriert, ist von ENGELMANN[1], eine andere von BEIJERINCK[2] angegeben. ENGELMANN brachte in die Mitte eines mit verschiedenen Bakterienarten infizierten hängenden Tropfens eine belichtete, chlorophyllhaltige Alge. Diese scheidet bekanntlich Sauerstoff aus und bewegliche Bakterien sammeln sich je nach ihrer Sauerstoffspannung in engern oder weiteren konzentrischen Ringen um die Alge an.

Die BEIJERINCKsche Methode beruht darauf, dass sich in flüssigen Nährmedien die Bakterien verschiedener Sauerstoffavidität in verschiedenen Schichten ansammeln (»Bakterienniveaus«). Um das im mikroskopischen Präparaten zu demonstrieren wurde durch Einschiebung eines Platindrahtes unter das Deckglas von einer Seite der Luft Zutritt gelassen. Es bilden sich alsdann, entsprechend der durch das verschieden abgestufte Sauerstoffbedürfnis der verschiedenen Arten bedingten Lagerung in verschiedener Entfernung von der O-Quelle, »Atmungsfiguren« teils aus konzentrisch ringförmigen, teils aus flachen Bakterienansammlungen. Die Beobachtung kann bei schwacher Vergrößerung mit der Lupe vorgenommen werden.

Litteratur.

[1] ENGELMANN, Botanische Zeitung. 1881, 1882, 1888. — [2] BEIJERINCK, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 14, 1893.

E. Methoden zur Bestimmung des Temperaturbedürfnisses.

Die für das Wachstum optimale Temperatur bestimmt man einfach auf die Weise, dass man Aussaaten der zu untersuchenden Bakterienart auf einem bestimmten günstigen Nährboden bei verschiedenen Temperaturen hält. Einen einigermaßen brauchbaren Anhalt über die zusagende Temperatur giebt die Wachstumsenergie. Zahlenmäßig kann man aus der Bestimmung der Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme nach dem Verfahren von HESSE (s. S. 508) einen Maßstab für die Energie der Lebensprozesse bei der betreffenden Temperatur finden. Durch die einfache Züchtungsmethode kann man auch die Wärmebreite, d. h. die niedrigste und höchste Temperatur, bei der die betreffende Bakterienart noch lebens- und fortpflanzungsfähig ist, bestimmen. Auf dem gleichen Prinzip beruht die Temperaturbestimmung für das Optimum der Sporenbildung und für ihre Breite. Die niedrigsten Temperaturen erreicht man durch flüssige Luft; niedere Grade bis zu 0° dadurch, dass man die Kulturen in Eis- oder Kältemischungen bringt. Im Eisschrank herrschen Temperaturen von 5 bis 8°. Temperaturen bis zur Zimmertemperatur sind in kühlen Kellerräumen oder in Gefäßen mit doppelter Wandung, durch die man kaltes Wasser zirkulieren lässt, vorhanden. Zur Erzeugung von Temperaturen über Zimmertemperatur dienen Thermostaten.

F. Methode des Nachweises gasförmiger Stoffwechselprodukte der Bakterien.

Der qualitative Nachweis von Kohlensäure, die bei der Gärung des Zuckers auftritt, geschieht am besten mit Hilfe der gebräuchlichen Gärungsröhrchen, wie sie von DUNBAR[1] (Fig. 69) angegeben sind oder mit

den gewöhnlich für die Harngärung benutzten Kölbchen, die SMITH[2] (Fig. 70) für diese Zwecke zuerst angewandt hat. Die etwa bis zur Hälfte des unteren Schenkels mit der Nährlösung gefüllten sterilen Röhrchen werden nach Watteverschluss im Dampf sterilisiert. Die dabei in der Kuppe des langen Schenkels eingedrungenen geringen Luftmengen werden durch vorsichtiges Neigen des Röhrchens ausgetrieben. Nach der Abkühlung erfolgt Impfung mittelst Platindrahtes in den kurzen Schenkel, danach wieder Watteverschluss und Bebrütung der Röhrchen. Das Gas sammelt sich in der Kuppe des langen Schenkels.

Die Bildung von **Schwefelwasserstoff** dokumentiert sich häufig schon durch den intensiven charakteristischen Geruch. Die Fähigkeit der Schwefelwasserstoffbildung kommt wie RUBNER[3], PETRI, MAASSEN[4] und andere gezeigt haben, einer großen Anzahl von Bakterien zu und ist in der Quantität in gewissen Grenzen abhängig von der Zusammensetzung des Nährbodens. Die Bildung des H_2S im infizierten Tierkörper ist von PETRI & MAASSEN zuerst nach der Methode vom HOPPE-SEYLER spektroskopisch beobachtet worden. Da der Nachweis jedoch auf diese Weise

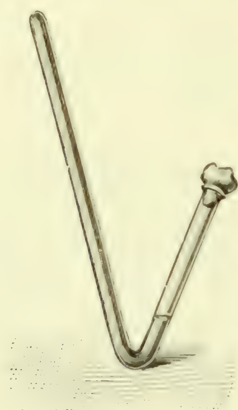


Fig. 69.

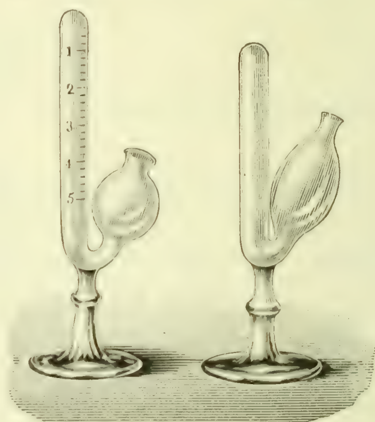


Fig. 70.

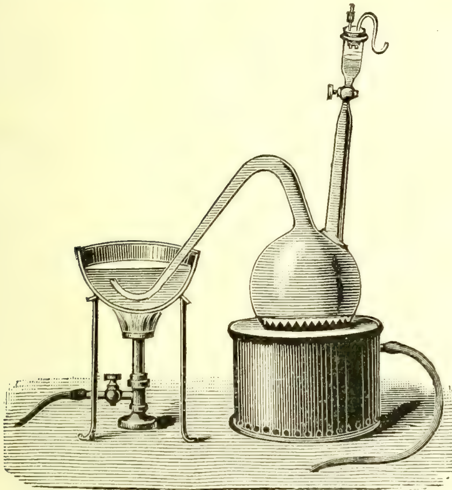
nicht stets sicher gelingt, so verfuhren die genannten Autoren auch so, dass sie Organstücke in sterile Reagenzgläser brachten und zwischen Wattepfropf und Glaswand einen Streifen von Papier einlegten, der mit einer Lösung von basisch-essigsaurem Blei oder mit alkalischer Bleilösung getränkt war. Um einen Zutritt von Schwefelwasserstoff von außen zu vermeiden, wurden die Röhrchen mit einer Gummikappe geschlossen. Die Schwärzung des Bleipapiers zeigte die Gegenwart von Schwefelwasserstoff an. Diese Reaktion ist sehr empfindlich.

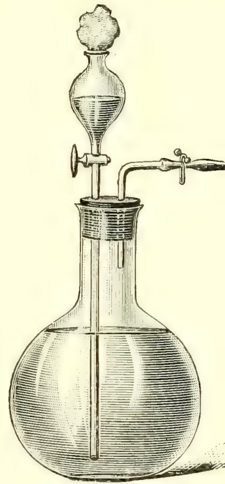
In gleicher Weise erfolgt der Nachweis des H_2S in Flüssigkeitskulturen mittels Bleipapiers Man kann auch, statt Bleipapier zu verwenden, das untere Ende des Wattepfropfs mit der betreffenden Bleilösung tränken.

Zum Nachweis der Schwefelwasserstoffbildung in festen Nährböden dient für Gelatine der Nährboden von FROMME[5] oder für Agarkulturen der von MORRIS[6] oder BEIJERINCK[7] (cf. S. 447/48). Werden Eier als Nährböden benutzt, so erfolgt der Nachweis der Schwefelwasserstoffbildung nach PETRI & MAASSEN mittels Bleipapier auf folgende Weise. Die Eier werden

zunächst ungeimpft in Bleipapier eingewickelt und in ein cylindrisches Gefäss zwischen zwei Wattelagen eingepackt. Ueber die Watte kommt nochmals Bleipapier. Ist bei dieser Art der Aufbewahrung in einigen Tagen kein Schwefelwasserstoff nachweisbar, so erfolgt die Infektion und abermalige Verpackung in der gleichen Weise.

Der **quantitative Nachweis flüchtiger Stoffwechselprodukte** erfolgt nach Ableitung derselben nach den üblichen gasanalytischen Methoden. Zum Sammeln der zu diesem Zweck nötigen größeren Gasmengen sind besondere Apparate angegeben worden. PASTEUR[8] benutzte Kolben mit einem langen, durch einen Gashahn luftdicht geschlossenen Zuleitungsrohr und einem S-förmig gebogenen Ansatzrohr (Fig. 71). Der Kolben ist mit der Nährlösung gefüllt und das Ansatzrohr taucht in eine Schale, die die gleiche Lösung enthält. Es wird nun die Flüssigkeit im Kolben und die in der Schale gleichzeitig erhitzt, wodurch alle Luft aus dem Kolben entfernt wird. Der Dampf treibt die Flüssigkeit aus dem Ballon heraus und in den luftleeren Raum strömt von neuem Flüssigkeit aus der Schale. Auf diese Weise erhält man eine luftfreie Flüssigkeit in einem Vacuum. Man bringt nunmehr das Ableitungsrohr


Fig. 71.


Fig. 72.

für die Gase unter steriles Quecksilber, impft, indem man die infizierte Flüssigkeit, die sich in dem über dem Hahn gelegenen Teil des Zuleitungsrohrs befindet, schnell einfließen lässt und bringt das ganze in den Brutschrank.

Auf demselben Prinzip beruht ein von BOTKIN[9] (Fig. 72) angegebener Apparat, bei dem Zu- und Ableitungsrohr mittels eines doppeltdurchbohrten Kautschukpfropfens in den Kolben, in dem sich Nährflüssigkeit befindet, eingelassen sind. Ueber dem Hahn des Zuleitungsrohres befindet sich ein Scheidetrichter, der das Material für die Impfung der Nährflüssigkeit aufnimmt. Der Apparat wird mit offenen Hähnen im Dampf sterilisiert, darnach erfolgt Abschluss, Impfung und weitere Behandlung in der gleichen Weise wie vorher. Andere Apparate, die den gleichen Zwecken dienen, sind von NENCKI und von A. KOCH[10] angegeben worden.

Hesse[11] hat zu quantitativen Versuchen über Bakterienatmung eine Versuchsanordnung zusammen mit Hempel ausgearbeitet, die es gestattet, mit kleinen Gasmengen zu arbeiten, und binnen einer Viertelstunde schon den gasförmigen Inhalt eines Kulturgefäßes auf Kohlensäure und Sauerstoff zu untersuchen.

Litteratur.

[1] Dunbar, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 1892. — [2] Smith, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 7, 1890. — [3] Rubner, Archiv f. Hyg., Bd. 16, 1892; Bd. 19, 1893. — [4] Petri & Maassen, Mitt. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 8. — [5] Fromme, Inaug.-Diss., Marburg 1891. — [6] Morris, Archiv f. Hyg., Bd. 30, 1897. — [7] Beijerinck, Centralbl. f. Bakt., Abth. II, Bd. 6, 1900. — [8] Pasteur, Études sur la bière, 1876. — [9] Botkin, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, 1892. — [10] A. Koch, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 13, 1893. — [11] Hesse, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, 1893.

G. Methode zum Nachweis von Indol.

Zum Nachweis der Indolbildung versetzt man 10 ccm einer in Peptonbouillon gewachsenen, 24stündigen Kultur mit 1 ccm einer schwachen Lösung von Kaliumnitrit und einigen Tropfen Schwefelsäure. Es tritt alsdann eine Rotfärbung ein, die nach Salkowski[1] auf die Bildung von Nitrosindol zurückzuführen ist, eines Farbstoffes, den Indol und Säure in Gegenwart von Nitriten bilden. Die Bildung des Indols erfolgt ausschließlich aus dem Pepton (Proskauer & Voges[2]).

Als ein geeignetes Nährmedium für den Nachweis der Indolbildung schlägt Bleisch[3] folgende Lösung vor:

Pepton siccum (Witte)	2,0
Natrium chlor. purissim.	0,5
Aqua dest.	100
sol. Cal. nitric. puriss.	(0,08 zu 100,0) gtts XXX—L.

In Cholerakulturen tritt diese Reaktion bei dem bloßen Zusatz von Schwefelsäure auf, die man vorsichtig an der Innenwand des Reagenzglases herunterlaufen lässt, so dass sie sich unterschichtet. An der Berührungsstelle mit der Nährflüssigkeit entsteht ein rotgefärbter Ring (Cholerarotreaktion). Die Thatsache, dass es bei Cholerabakterien und einigen andern gelingt, die Nitrosindolreaktion auch ohne Zusatz von Nitriten auszuführen, beruht darauf, dass die betreffenden Bakterien die Eigenschaft haben, geringe Mengen von Nitrat, die nach Untersuchungen von Petri[4] dem Nährmedium anhaften und besonders im Witteschen Pepton jedenfalls enthalten sind, zu Nitrit zu reduzieren.

Bei Zutritt von Säure allein tritt alsdann die Reaktion mit dem gebildeten Indol ein. Andererseits aber kann die Verwendung nitrithaltiger Säure oder Nährböden die Chlorarotreaktion vortäuschen. Daher ist auf die Benutzung nitritfreier Säure besonders zu achten. Die Cholerarotreaktion wurde zuerst von Pöhl[5], von Bujwid[6] und von Dunham[7] unabhängig voneinander gefunden. Dunham verwandte zuerst Schwefelsäure und Kulturen in reiner Peptonlösung. Es eignen sich auch an Stelle der Schwefelsäure andere Mineralsäuren. Da nach Liebreich[8] Schwefelsäure für sich allein Nitrate zu Nitriten reduzieren kann, so empfiehlt er Ersatz durch Weinsäure oder Oxalsäure. In zuckerhaltigen Nährböden ist die Indolbildung infolge der Säureproduktion gehemmt (Gorini[9], Smith[10], Peckham[11], Seelig[12]). Nach Bleisch ist ein Ueberschuss von Nitraten im Nährmedium für die Reaktion hinderlich. Der

günstige Zeitpunkt der Reaktion liegt zwischen 24—48 Stunden. Bei schwacher Reaktion kann man den Farbstoff zur deutlicheren Sichtbarmachung mit Amylalkohol ausschütteln.

Litteratur.

[1] Salkowski, Virchow's Archiv, Bd. 10. — [2] Proskauer & Voges, Zeitschr. f. Hyg. u. Infect., Bd. 28, 1898. — [3] Bleisch, ebd., Bd. 14, 1893. — [4] Petri, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 5, 1889. — [5] Pöhl, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch., 1886. — [6] Bujwid, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 2, 1887. — [7] Dunham, ebd., Bd. 2, 1887. — [8] Liebreich, Berl. klin. Wochenschr., 1893. — [9] Gorini, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 13, 1893. — [10] Th. Smith, Journ. of experim. Med., Bd. II, 1897. — [11] Peckham, ebd., Bd. II, 1897. — [12] Seelig, Virchow's Archiv, Bd. 146.

H. Methode zum Nachweis der Bildung von Säure und Alkali.

Eine Einteilung der Bakterien in Säure- und Alkalibildner lässt sich im strengen Sinne nicht vornehmen. Die Fähigkeit der Erzeugung der einen oder anderen Reaktion im Nährmedium ist vielfach abhängig von der Zusammensetzung des Nährbodens und von seiner Eigenreaktion. Sind gärungsfähige Substanzen im Nährboden vorhanden, so kann eine Säurebildung durch Bakterien eintreten, die beim Fehlen derartiger Stoffe ausbleibt. Derselbe Bacillus kann aus 2 verschiedenen Körpern seines Substrats Säure und Alkali bilden, und die Endreaktion hängt dann nur von dem verschiedenen Mengenverhältnis der gebildeten Stoffe ab oder wie ohne weiteres verständlich von dem ursprünglichen Reaktionsgrad des Nährmittels. Immerhin sind die Methoden des Nachweises der Reaktionsänderung von Wichtigkeit für biologische und diagnostische Untersuchungen. Der Nachweis geschieht mit Hilfe von Indikatoren, die dem Nährboden zugesetzt werden, nur qualitativ, oder durch nachträgliche Titration der gebildeten Säure oder Alkali auch quantitativ. Für die Titration von Säure oder Alkali in Nährlösungen ist das Phenolphtaleïn ungeeignet. Man benutzt Lackmuspapier oder Rosolsäure.

Buchner[1] hat zuerst durch Zusatz von Lackmuslösung zu Zuckerpeptonfleischextraktlösung Bakterien auf die Bildung von Säure oder Alkali hin untersucht. Bei dieser Methode mit flüssigem Nährboden stört jedoch die gleichzeitig reduzierende Wirkung der Bakterien, die durch den Peptongehalt des Nährbodens begünstigt wird, ein Uebelstand, dem schon Behring[2] dadurch zu begegnen suchte, dass er feste, mit Lackmus gefärbte Nährböden benutzte. Petruschky[3] verbesserte die Methode durch Anwendung seiner Lackmusmolke, deren Herstellung S. 447 geschildert ist. Kaufmann[4] gelang der Nachweis der Säure- resp. Alkalibildung durch Züchtung in Jequirityinfus (s. S. 447). Alkalibildner färbten die schwach gelb gefärbte Flüssigkeit grün, während Säurebildner dieselbe entfärbten. Im Beijerinckschen[5] Nährboden (s. S. 447) lösen säurebildende Arten die zugesetzten Karbonate. Um die Kolonieen derartiger Bakterien entstehen durchsichtige Felder. Gleichzeitig vorhandene alkalibildende Arten veranlassen Defekte an den Diffusionsfeldern der säurebildenden.

Quantitative Untersuchungen wurden von Sommaruga[6] angestellt; er titrierte in vorher genau auf ihren Alkaleszenzgrad geprüften Nährmedien nach erfolgtem Wachstum mit Hilfe von Normalschwefelsäure unter Verwendung von wässriger Rosolsäure als Indikator. Die Titration wurde durch Uebertitrieren mit Säure und durch Zurück-

titrieren mit Alkali ausgeführt, weil die Rotfärbung der Rosolsäure bei Eintritt der Alkalescenz schärfer zu erkennen ist als die Entfärbung bei Säurezusatz. Der Nährboden von SOMMARUGA unterscheidet sich von dem PETRUSCHKYschen durch das Fehlen gärungsfähiger Substanzen.

Litteratur.

[1] BUCHNER, Archiv f. Hyg., Bd. 3. — [2] BEHRING, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 5 u. 7, 1889. — [3] PETRUSCHKY, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 6, 1899. — [4] KAUFMANN, ebd., Abt. I, Bd. 10, 1891. — [5] BEIJERINK, ebd., Abt. I, Bd. 9, 1891. — [6] SOMMARUGA, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 1892.

I. Methoden zum Nachweis des Reduktionsvermögens der Bakterien.

Ebenso wie der Nachweis von Säure und Alkali, wird das Reduktionsvermögen der Bakterien durch ihr Verhalten gegenüber Farben geprüft. Man muss dabei Zusätze solcher Farben zum Nährmedium verwenden, die ungiftig sind. Nach EHRLICH[1] sollten es Farbstoffe sein, die an sich Oxydationsstufen sind und die Eigenschaft haben, durch Reduktion ein farbloses Leukoprodukt (Küpe) zu bilden, das durch den Einfluss oxydierender Mittel und auch schon durch die Berührung mit dem Luftsauerstoff wiederum die ursprüngliche Farbe erhält (Verküpung). Es ist aus letzterem Grund im allgemeinen zur Prüfung des Reduktionsvermögens eine Versuchsanordnung vorzuziehen, bei der der Luftzutritt kein ungehinderter ist, und es werden sich daher Kulturen auf festen Nährböden ev. mit Ueberschichtung der Oberfläche besser eignen als gewöhnliche Reagenzglasbouillonkulturen. Will man mit flüssigen Nährmedien arbeiten, so legt man nach SMITH[2] die Kulturen besser in Gärungskölbchen an, deren geschlossener Schenkel ganz von der Luft abgeschlossen ist.

Es ist bei Reduktionsversuchen auch darauf zu achten, dass den verschiedenen Nährmedien selbst eine reduzierende Eigenschaft zukommt. Dies hat SPINA[3] zuerst für die Gelatine gezeigt, die in sterilem Zustand bei Zusatz konzentrierter Lösung von Methylen- oder Indigblau, wenn auch sehr langsam, von unten nach oben sich entfärbt. Das gleiche gilt nach SHMITH für Bouillon, besonders gegenüber Methylenblau, während Lackmus nur bei Anwesenheit von Traubenzucker oder Fleischzucker reduziert wird. Dieser Farbstoff erleidet nach FR. MÜLLER[4] eine Reduktion durch Agar.

Da die verküpenden Farbstoffe sich ferner besonders leicht bei den durch die Sterilisation der Nährmedien bedingten hohen Temperatur reduzieren, so setzt man erst den fertigen Nährböden einige Tropfen der konzentrierten wässrigen Farblösung zu. Dies ist angängig, da konzentrierte Lösungen der betreffenden Farbstoffe stark baktericide Eigenschaften haben und daher keimfrei sind. Auf die keimtötende Eigenschaft gewisser Farbstoffe ist bei der Bereitung gefärbter Nährböden bezüglich der Menge des zuzusetzenden Färbstoffs Rücksicht zu nehmen. Ferner sind die fertigen Nährböden vor Licht geschützt aufzubewahren oder nach MÜLLER das Sonnenlicht eine reduzierende Wirkung entfaltet.

Zur Demonstration des Reduktionsvermögens sind eine große Reihe von Farbstoff in der bakteriologischen Technik verwandt worden.

Zum Nachweis des Reduktionsvermögens fügte PÖHL[5] 0,05 % Ferrichlorid und Ferricyankalium zur Nährlösung, wo unter Umständen die Reduktion des Ferricyankaliums zu Ferrocyankalium (Berlinerblaubildung)

eintrat. Da jedoch dieser Prozess nur in saurer Lösung vor sich geht, so ist diese Methode nicht für alle Bakterien brauchbar. SPINA (l. c.) verwandte zum Nachweis Methylenblau. Er färbte die Nährböden mit einigen Tropfen konzentrierter, sterilisierter Lösungen dieses Farbstoffes. FR. MÜLLER (l. c.) nimmt 10 ccm Methylenblaulösung 1:1000 pro Liter Agar. v. ROZSAHEGY[6] empfahl nach Prüfung einer großen Reihe von Anilinfarben außer Methylenblau noch Fuchsin. BUCHNER[7] und nach ihm CAHEN[8] benutzten als Zusatz Lackmusfarbstoffe. BEHRING[9] empfahl statt der Lackmusgelatine das Lackmusagar, da bei der höheren Temperatur die Reduktion besser vor sich geht. Er gab zu 1 l Agarnährboden einen Zusatz von 40 ccm einer nach BERTHELOT & FLEURIET von Erdalkalien befreiten, starken, konzentrirten Lackmustinktur. FR. MÜLLER verwendet 30 ccm einer wässriger konzentrierten Lackmuslösung pro Liter Agar.

Methylenblau ist für Reduktionsversuche geeigneter als Lackmus, weil es leicht reduziert wird, leicht wieder verküpbar ist und weil ferner seine Konstitution bekannt ist (MICHAELIS[10]).

Hingegen leistet der Lackmusfarbstoff gegenüber der Reduktion durch die meisten Bakterienarten mehr Widerstand (SMITH, FR. MÜLLER), wenn auch einzelne Arten Lackmus leicht reduzieren. Die Konstitution dieses Farbstoffes ist unbekannt.

KITASATO & WEYL[11] empfahlen indigschwefelsaures Natron. Indigsulfosaures Natron ist jedoch nach WOLFF[12] ungeeignet, da es auch durch Oxydation ein farbloses Produkt bilden kann.

NÖGGERATH[13] schlug Zusatz eines Farbengemisches zum Nährboden vor, dessen Bestandteile den Spektralfarben möglichst entsprechen. Die Bakterien sollen unter Umständen aus dieser Mischung neue Farben bilden, die in den ursprünglichen Komponenten nicht enthalten waren.

v. SOMMARUGA[14] empfahl Rosolsäure, die er in einer Menge von 0,003 zu Bouillon, 0,0045 zu Gelatine und 0,0068 zu Agar auf je 10 cc des Nährsubtrats zusetzte.

Nach ROTBERGER[15] wird Neutralrot von reduzierenden Bakterienarten entfärbt. Er versetzte verflüssigte Agarröhrchen mit zwei bis drei Tropfen einer sterilen konzentrierten Lösung von Neutralrot (Toluolenrot) und impfte die betreffenden Bakterien aus Bouillonkulturen ein. Typhus z. B. lässt die Farbe des Nährbodens unverändert. Durch Coli wird die Farbe zuerst in eine fluoreszierende verwandelt und dann aufgehellt.

A. WOLFF (l. c.) sowie SCHEFFLER[16] haben die Methode von ROTBERGER noch dadurch verbessert, dass sie, statt der von diesem verwandten Schüttelkulturen, Stichkulturen anlegten und durch Zusatz von Traubenzucker zum Nährboden die Reaktion beschleunigten:

100 flüssiger Agar.
0,3 Traubenzucker.
1 ccm konzentrierte, wässerige Neutralrotlösung.

NEISSER & WECHSBERG[17] gründen auf das Reduktionsvermögen der Bakterien und anderer Zellen eine Methode der Beobachtung der vitalen Energie (Bioskopie). Die Zellen (Bakterien), deren Energie geprüft werden soll, werden in etwa 3 Teilen Kochsalzlösung, die mit stark verdünnter Methylenblaulösung versetzt ist, in Reagenzgläser gebracht. Luftabschluss erfolgt durch Ueberschichten mit flüssigem Paraffin.

Die Entfärbung des Methylenblaus erfolgt proportional dem Reduktionsvermögen, das seinerseits ein Maßstab für die allgemeine vitale Energie ist.

Kontrollproben sind stets erforderlich, zumal auch das Reduktionsvermögen unter Umständen bei toten Zellen vorhanden sein kann.

Den bisher besprochenen zur Reduktion verwandten organischen Farbstoffen steht das Natrium selenosum gegenüber, das an sich ungefärbt erst durch die Reduktion eine Farbe annimmt. Es wurde von Klett eingeführt. Es wird in 2%iger Lösung sterilisiert in geringen Mengen (eine Oese bis 10 Tropfen) dem sterilen Nährboden zugesetzt. Bei gleichzeitiger Sterilisierung mit dem Nährmedium würde eine Reduktion durch die organischen Substanzen des letzteren statthaben. Reduzierende Bakterien bewirken auf diesem Nährboden eine Reduktion des Salzes zu metallischem Selen, das durch seine ziegelrote Farbe hervortritt. In gleicher Weise wie Natrium selenosum ist auch Na tellurosum anwendbar. Durch diese Substanzen findet jedoch für manche Bakterienarten eine Wachstumshinderung statt.

Litteratur.

[1] Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin 1885. — [2] Smith, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 19, 1896. — [3] Spina, ebd., Abt. I, Bd. 2, 1887. — [4] Fr. Müller, ebd., Abt. I, Bd. 26, Nr. 2 3, 25, 1899. — [5] Pöhl, Berichte der Deutsch. chem. Gesellsch., 1886. — [6] v. Rozsahegy, Centr. f. Bakt., Abt. I, Bd. 2, 1887. — [7] Buchner, Archiv f. Hyg., Bd. 3. — [8] Cahen, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 2, 1887. — [9] Behring, ebd., Bd. 7, 1889. — [10] Michaelis, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 29, 1901. — [11] Kitasato & Weyl, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 8, 1890. — [12] A. Wolff, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 27, 1900. — [13] Nöggerath, Fortschr. Med., Bd. 6, 1888. — [14] v. Sommaruga, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 1892. — [15] Rotberger, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 24, 1898. — [16] Scheffler, ebd., Abt. I, Bd. 28, 1900. — [17] M. Neisser & Wechsberg, Münch. med. Wochenschr., 1900. — [18] Klett, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 27, 1900.

K. Methoden des Nachweises von Enzymen.

Zum sicheren Nachweis einer enzymatischen Wirkung ist es auszuschließen, dass die betreffende Spaltung eine Funktion des lebenden Zellprotoplasmas ist. Es ist daher nötig, vor der Untersuchung auf von Bakterien gebildete Enzyme, die Keime selbst abzutöten oder die betreffenden Stoffe von ihnen zu trennen und in sicher keimfreien Lösungen zu benutzen. Bitter[1] bewirkte die Trennung durch Erwärmung der Kultur auf 60°, eine Temperatur, die das Leben der Bakterien nicht aber ihre Enzyme vernichtet. Auch Lander, Brunton & Macfaydyen[2] empfehlen diese Methode. Sie sterilisierten Gelatinekulturen bei der angegebenen Temperatur und ließen die enzymhaltigen, von lebenden Bakterien befreiten Kulturen auf die zu untersuchenden Substrate einwirken.

Fermi[3] schaltete die Funktion der lebenden Zellen bei seiner Versuchsanordnung außer durch die vorher erwähnten Methoden auf die Weise aus, dass er bei der Prüfung auf Enzyme Substrate verwandte, die mit Sublimat 1—2‰, Karbolsäure 3%, Salicylsäure (gesättigte Lösung), oder Thymol versetzt waren. Nach Lander, Brunton & Macfaydyen (l. c.) soll jedoch der Zusatz von Antisepticis mehr als die Erwärmung auf 60° auch die Enzyme selbst schädigen.

Die direkte Isolirung der Fermente wurde zuerst von Wortmann[4] versucht durch Extraktion eines Bakteriengemenges und Fällen mit Alkohol. Doch ist seine Versuchsanordnung nicht ganz einwandfrei.

Lander, Brunton und Macfaydyen isolierten das peptische Ferment durch Fällung von Bouillonkulturen mit absolutem Alkohol. Aufnahme

des Niederschlages mit Wasser; abermalige Alkoholbehandlung und Lösung im Wasser. Aehnlich isolierte KALISCHER[5] ein Labferment und peptisches Ferment.

COHN[6] isolierte ein labähnliches Ferment auf folgende Weise. Die das betreffende Enzym besitzenden Bakterien werden in sterilisierter Milch 10 Tage lang gezüchtet, dann wird das ganze mit Wasser vermischt und durch Chamberlandkerzen filtriert. Durch Ausfällung mit Salz wird das Ferment gewonnen, das durch Dialyse von Salz noch befreit werden kann.

Der Nachweis der bakteriologischen Enzyme erfolgt im wesentlichen nach den in der physiologischen Chemie üblichen Methoden. Zum Nachweis eines peptischen Enzyms benutzt man die Eigenschaft derartiger Körper, Eiweiß in lösliche Albumose und Pepton überzuführen. Nach FERMIS Vorgang bringt man das Enzym mit 5—10 %iger Gelatine zusammen, die in Reagenzgläsern erstarrt ist. Man kann bei Verwendung gleicher Gelatinemenge und gleich weiter Reagenzgläser auch eine quantitative Bestimmung der Enzymmenge vornehmen durch einfaches Abmessen der Verflüssigungssäulen. Mit Hilfe von Trypsinlösungen von bestimmter Konzentration lässt sich vorher die Gelatine gewissermaßen eichen und die peptische Bakterienenzymwirkung mit der des Trypsin zahlenmäßig vergleichen.

HANKIN & WESBROOK[7] wiesen die Peptonbildung auf chemischen Weg durch die Biuretreaktion (Kupfersulfat und Kalilauge) nach.

KALISCHER untersuchte die Abbauprodukte des Kaseïns erzeugt durch peptonisierendes Bakterienferment nach den üblichen chemischen Methoden.

EIJKMANN[8] verwandte zum Nachweis des peptischen Enzyms kaseïnhaltige Nährböden, die er durch Mischen von 1 Teil sterilisierter Magermilch und 1 Teil Agar bereitete.

Zum Nachweis diastatischer Enzyme benutzt man stärkehaltige Nährsubstrate (Stärkekleister), in denen der gebildete Zucker auf chemischem Wege nachgewiesen wird. Ebenso kann man nach dem Vorgang von KABAZANY[9] den Zucker quantitativ durch Titrierung bestimmen. WENT[10] benutzte zur Demonstration der Diastase Stärkeagarplatten und wies die Zuckerbildung durch Uebergießen einer verdünnten Jodlösung nach. An den Stellen der Platte, an denen durch Umsetzung aus der Stärke Zucker gebildet worden war, blieb die Platte farblos, im übrigen färbte sie sich blau.

Der Nachweis von Labfermenten geschieht in der üblichen Weise mit Hilfe steriler Milch.

Der Nachweis der invertierenden Fermente kann in rohrzuckerhaltigen Lösungen mittels des Polarisationsapparates erbracht werden oder nach FERMI & MONTESANO[11] durch die Traubenzuckerprobe mit Hilfe des NYLANDERschen oder RUBNER-PENZOLDTschen Reagenses.

Das Harnferment (die Urase), das eine hydrolytische Spaltung gewisser Amidverbindungen des Harns bewirkt, wird durch den chemischen Nachweis der betreffenden Substanzen erkannt.

Die Spaltung der Fette ist noch nicht sicher als rein enzymatisch erkannt.

Litteratur.

[1] BITTER, Archiv f. Hyg., Bd. 5. — [2] LANDER, BRUNTON & MACFADYEN, The ferment-action of Bacteria. Proceedings of the Royal Society. London, Bd. 46, 1889. — [3] FERMI, Archiv f. Hyg., Bd. 10, 1890. — [4] WORTMANN, Zeitschr. f. physiol.

Chemie, Bd. 7. — [5] Kalischer, Arch. f. Hyg., Bd. 39, 1900. — [6] Cohn, Centralbl. f. Bakt., Abt. I., Bd. 12, 1892. — [7] Hankin & Wesbrook, Annal. de l'Inst. Past., Bd. 6, 1892. — [8] Eijkmann, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 29, 1901. — [9] Kabazany, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 13, 1893. — [10] Went, Sitzungsber. d. Königl. Akad. d. Wissensch. zu Amsterdam. Februar 1901. — [11] Fermi & Montesano, Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 1, 1895.

L. Methode der künstlichen Virulenzänderung.

1. Methode der Virulenzabschwächung.

Ausgehend von der Thatsache, dass die Virulenz pathogener Bakterien eine sehr variable ist, sind zahlreiche Methoden angegeben worden, um die für die Praxis der Immunisierung so überaus wichtigen, in ihrer Virulenz herabgesetzten Kulturen zu gewinnen. Fast alle diese Methoden arbeiten mit Hilfe von Mitteln, die bei längerer und intensiver Anwendung eine vollständige Abtötung aller Keime zur Folge haben. Ganz allgemein lässt sich sagen, dass die Methoden, die die Abschwächung allmählich herbeiführen, eine dauerhaftere Virulenzverminderung bewirken als jene Methoden, die eine intensive und schnelle Abschwächung bewirken.

Die Bestimmung der Virulenz geschieht an geeigneten Versuchstieren unter Dosierung des Virus in der Seite 493 geschilderten Weise. Man hat jedoch verschiedentlich auch versucht, eine genaue Virulenzbestimmung mit Umgehung des Tierversuchs zu ermöglichen. Beyer[1] hat eine Methode der Virulenzbestimmung auf die Thatsache begründet, dass sich um ein Stück metallischen Silbers, das man auf eine geimpfte Agarplatte legt, in gewissem Umkreis keine Kolonieen entwickeln, weil Stoffwechselprodukte der Mikroben mit dem Silber keimtötend wirken. Je geringer die Virulenz, desto weiter von der Silberplatte entfernt beginnt das Wachstum. Hochvirulente Kulturen vermögen bis nahe an die Silberplatte heranzuwachsen. Die gleiche Methode wurde auch von Syngaewskij[2] angewandt. Marx & Woithe[3] bestimmten die Virulenz bei sporenlosen Bakterien aus dem Grad der Ausbildung der Babes-Ernstschen Körperchen.

Auf das Wesen der Virulenz ist hier nicht weiter einzugehen; es seien nur die Mittel und Wege geschildert, die man zur Abschwächung von pathogenen Bakterienkulturen anwendet.

a) Durch Züchtung von Bakterien bei Temperaturen, die zwischen der optimalen und der keimtötenden liegen, erreicht man eine Abschwächung der Virulenz. Je weniger dabei die Temperatur sich über die optimale erhebt, desto länger dauert es, bis die Abschwächung erreicht ist. Aber diese ist dann, wie bereits erwähnt, haltbarer und kehrt in den folgenden Generationen nicht leicht wieder auf die ursprüngliche Höhe zurück. Toussaint[4] erreichte zuerst eine Virulenzabnahme des Milzbrandbacillus durch 10 Minuten langes Erhitzen des keimhaltigen Blutes auf 45°. Chauveau[5] erhitzte Milzbrandbakterien 1 bis 3 Stunden auf 47°, um sie abzuschwächen. Auch die Sporen seiner avirulenten Bazillen waren weniger widerstandsfähig wie normale. Pasteur, Chamberland & Roux[6] erhielten eine dauerhaftere Abschwächung durch wochenlange Züchtung bei 42 bis 43 Grad. Auf die gleiche Weise haben auch Koch, Gaffky & Löffler[7] Milzbrand mitigiert. Bei dieser Form der Abschwächung durch erhöhte Temperaturen beeinflussen schon Bruchteile eines Grades deutlich die Wirkung. Je höher die Temperatur, um so kürzere Zeit bedarf es ihrer Einwirkung. Die Erzielung einer

völligen Avirulenz dauert bei Milzbrand bei 43° 9 Tage, bei 42,6° 24 Tage und bei 42° 43 Tage. Bei der Temperatur von 42,6° gezüchtet, ist der Milzbrand noch nach 6 Tagen für Schafe, nach 10 Tagen für Kaninchen, nach 12 Tagen noch für Meerschweinchen und nach 20 Tagen noch für Mäuse virulent. Vom 24. Tag ab wird er völlig avirulent. Bei Milzbrandsporen erreichte GEPPERT [8] durch 2 Minuten lange Einwirkung siedenden Wasserdampfes eine Virulenzverminderung.

b) Gleichzeitig durch erhöhte Temperatur und durch erhöhten Druck haben WOSSNESSENSKY [9] sowie CHAUVEAU [10] Bakterien abgeschwächt. ARSONVAL [11] wandte mittels flüssiger Kohlensäure einen Druck von 45 Atmosphären bei einer Temperatur von 40° zur Mitigation des Milzbrandes an.

c) Unbeständiger als durch Temperaturen ist die Virulenzabnahme, die die Bakterien durch das Tageslicht und speziell durch die Sonnenstrahlen erfahren. Die Abschwächung durch diesen Faktor wurde zuerst von ARLOING [12] studiert. Sporenmaterial von Milzbrand verhält sich, wie KRUSE [13] gezeigt hat, dieser Methode gegenüber passiv.

d) PASTEUR [14] hat zuerst bei seinen Schutzimpfungen gegen Tollwut den abschwächenden Einfluss erprobt, den die Austrocknung des Virus zur Folge hat. Er brachte ein Stückchen des Rückenmarks oder der Medulla oblongata der an Hundswut verendeten Tiere 14 Tage lang in Gefäße, deren Luft durch Kalinitrat trocken gehalten wurde. Nach ROUX kann man Konservierung eines bestimmten Virulenzgrades des Rückenmarks dadurch erreichen, dass man die Stücke in 30 proz. Glycerin einlegt. KRUSE & PANSINI [15] machen den berechtigten Einwand, dass bei den Versuchen PASTEURS die beim Trocknen erfolgte Keimverminderung die Virulenzabnahme möglicherweise vorgetäuscht habe. Eine sichere Abschwächung durch Austrocknung haben diese Autoren beim Pneumococcus erreicht.

e) Eine wichtige Rolle hat PASTEUR [16] dem Sauerstoff für die Abschwächung zugeschrieben. Bei Kulturen, die er unter Luftabschluss hielt, blieb die Virulenz und Lebensfähigkeit der Keime viel länger erhalten als bei solchen, zu denen die Luft ungehinderten Zutritt hatte. BUCHNER sah bald eine Abschwächung der Kulturen eintreten, wenn er Milzbrand in Flüssigkeiten züchtete, die in einem Schüttelapparat stets mit Luft durchmischt wurden. PASTEUR aber hat bei seinen Kulturen nicht berücksichtigt, dass neben der Luft auch die Stoffwechselprodukte der Bakterien in älteren Kulturen an und für sich eine Abschwächung bewirken, und BUCHNER hat nicht in Betracht gezogen, dass eine länger dauernde Erschütterung allein schon eine Abschwächung der Bakterien bedingt.

f) Bei Luftabschluss kommt es nur zu einer Spaltung des Nährbodens, bei gleichzeitigem Sauerstoffzutritt aber auch noch zu einer Oxydation, und auf die dadurch bedingte schnellere Erschöpfung des Nährbodens ist es mit zurückzuführen, dass Kulturen bei Luftzutritt früher ihre Virulenz verlieren.

g) Neben der Erschöpfung des Nährbodens kommt der Einfluss der von Bakterien gebildeten Stoffwechselprodukte in Betracht. Es genügt also in vielen Fällen, eine Kultur nur in größeren Zeitintervallen auf künstliche Nährböden überzuimpfen und vor allen Dingen, sie nicht durch den Tierkörper zu schicken, um ihren Virulenzgrad herabzumindern.

h) Noch vollkommener erreicht man diesen Zweck durch die Züchtung, wenn man Nährböden mit Zusätzen benutzt, die erfahrungs-

gemäß die Virulenz herabmindern. Es braucht dabei keineswegs gleichzeitig mit der Virulenzabnahme eine Verminderung der Wachstumsenergie verbunden zu sein. Häufig ist im Gegenteil ein üppigeres Wachstum mit einer Abnahme der Virulenz verknüpft, z. B. verliert der Tuberkelbacillus durch Züchtung auf glycerinhaltigen Nährböden, auf denen er sehr gut wächst, leicht seine Infektiosität.

Noch sicherer kommt man zum Ziel, wenn man zu den Nährböden Zusätze von antiseptischen Stoffen macht in Mengenverhältnissen, die das Wachstum nicht aufheben, aber eine sichere Einbuße der Virulenz bedingen.

Chamberland & Roux[17] gaben zu diesem Zweck zu neutralisierter Kalbsbouillon, die mit Milzbrandbazillen geimpft war, geringe Mengen von Karbolsäure, Kaliumbichromat oder Schwefelsäure. Bei Zusatz von Karbolsäure 1 zu 600 waren die Bakterien nach 12 Tagen nur für Meerschweinchen und Kaninchen infektiös, nach 29 Tagen vollständig avirulent. 1 : 8000 hemmte die Sporenbildung, die erst bei 1 : 1200 wieder eintrat. Kaliumbichromat schwächte den Milzbrand in einer Konzentration von 0,05%. Durch Kombination dieser Methode mit der Pasteurschen Erhitzungsmethode gelang den beiden genannten Autoren die weitere Abschwächung von Milzbrandbazillen, die vorher bei 42 bis 43° gezüchtet waren, bei weit stärkerer Verdünnung der Antiseptica. Die Virulenzvernichtung von Milzbrandsporenmaterial erreichten Chamberdlan & Roux durch 2proz. Schwefelsäure, Geppert durch 01—0,2proz. Chlorlösung. Jodtrichlorid wurde von Behring & Kitasato[18] benutzt, um den Diphteriebacillus abzuschwächen.

i) Aber selbst bei Verwendung von Nährböden, die in ihrer Zusammensetzung den Substraten am meisten entsprechen, auf denen pathogene Bakterien ihr natürliches Fortkommen finden, tritt selbst bei häufiger Ueberimpfung, durch die eine Erschöpfung des Nährbodens oder die Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte ausgeschlossen ist, doch mit der Zeit eine Virulenzabnahme ein. Es ist das am einfachsten durch eine allmähliche Anpassung der ursprünglich parasitisch veranlagten Bakterien an die saprophytische Lebensweise zu erklären. So genügt z. B. für den Diphtheriebacillus oder für Rotz eine mehrere Generationen dauernde künstliche Züchtung ohne Tierpassage auch auf den günstigsten Nährböden und bei häufiger Ueberimpfung, um die Kulturen ihrer krankheitserregenden Fähigkeit zu berauben.

k) Auch die Tierpassage selbst ist unter Umständen ein Mittel, um die Virulenz zu vermindern, falls man Tiere nimmt, in denen die Bakterien keine günstigen Lebensbedingungen finden.

Um den Schweinerotlaufbacillus abzuschwächen, wandte Pasteur[19] die Passage durch Kaninchen an. Kitt[20] sowie Smirnow[21] konnten allerdings die Resultate Pasteurs nicht bestätigen; andere Beispiele für Abschwächung durch Tierpassage sind die Abschwächung des Lyssavirus bei der Passage durch Affen (Pasteur), des Milzbrandes bei der Passage durch den Hammel (Chauveau[22]), des Tuberkelbacillus im Peritoneum des Huhns (Gramatschikoff[23]).

2. Methoden der Virulenzsteigerung.

Nach der Aufzählung der Methoden der Abschwächung ergeben sich die Methoden für die Steigerung der Virulenz ganz von selbst.

a) Wie die Züchtung auf ungünstigen Nährböden die Virulenz herabsetzt, so wird die Fortpflanzung auf Nährböden, die in ihrer

Zusammensetzung den tierischen Säften nahe stehen, die Virulenz wenigstens für gewisse Zeit unter Umständen steigern; so ist ein Zusatz von Blut zum Nährboden imstande, die Virulenz vieler Bakterienarten zu erhöhen, wie das z. B. CHAUVEAU für den Milzbrand nachgewiesen hat. Nach BLACHSTEIN[24] wird die Virulenz durch Gegenwart von Kaliumnitrat, Natriumphosphat und anorganischer Eisensalze im Nährboden erhöht.

b) Sicherer als durch Züchtung auf geeigneten Nährböden erreicht man eine Virulenzerhöhung durch Tierpassage. Man nimmt zweckmäßig bei der ersten Impfung eine große Menge der Kultur und benutzt junge Tiere. Das bakterienhaltige Material der eingegangenen Tiere überträgt man, falls die Keime sich gut entwickelt haben, direkt von Tier zu Tier, bis ein gewünschter Grad der Virulenz erreicht ist. Durch Passage von Tier zu Tier gelang es auf diese Weise CZAPLEWSKI[25], Tauben für Milzbrand, für den diese Tiere sonst unempfindlich sind, virulent zu machen. Für Cholera und Typhus erreicht man leicht eine hohe Virulenz dadurch, dass man den Bauchhöhleninhalt intraperitonealgeimpfter und eingegangener Meerschweinchen auf andere Tiere überimpft, bei der Pest nach KOLLE & MARTINI[26] durch Uebertragung des Lungensaftes an Pest eingegangener Tiere auf andere.

Da man jedoch auf diese Weise keinen bestimmten Anhaltspunkt über die Menge des einverleibten Virus hat, so ist es, da wo es angeht, zweckmäßiger, aus den einzelnen eingegangenen Tieren Reinkulturen anzulegen und von diesen weiter zu impfen.

Die durch Tierpassage zu erreichende Virulenzsteigerung ist keine unbegrenzte. Kulturen mit der höchst erreichbaren Virulenz bezeichnet PASTEUR als »virus fixe«.

Will man die Passage mit Hilfe weniger empfänglicher Tiere vornehmen, so muss man die Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere durch äußere Einflüsse zu schwächen suchen.

c) Die Virulenz bei der Tierpassage kann weiter gesteigert werden durch gleichzeitige Mitverimpfung anderer, auch unter Umständen gar nicht krankheiterregender Bakterienarten, ja selbst durch gleichzeitige Einverleibung abgetöteter Keime oder steriler Stoffwechselprodukte von Bakterien.

Die Virulenz des Pneumococcus kann man z. B. durch gleichzeitige Verimpfung von Milzbrand steigern. In gleicher Weise wirken Streptokokken nach ROUX & YERSIN[27] auf die Virulenz des Diphteriebacillus. Durch ganz unschuldige Saprophyten konnte NOVY[28] die Infektiosität für Tetanus und malignes Oedem erhöhen. Durch gleichzeitige Injektion abgetöteter Colikulturen oder sterilisierter Faulflüssigkeiten lässt sich die Empfänglichkeit für Typhus erhöhen und a. m.

Litteratur.

[1] BEYER, Allgem. med. Centralztg., 1898. — [2] SYNGAEWSKJI, Russ. Arch. f. Path., Bd. 8. Ref. Baumgartens Jahresber., 1899. — [3] MARX & WOITHE, Arb. a. d. chirurg. Klinik Berlin, Bd. 15. 1901. — [4] TOUSSAINT, Comptes rend. de l'Acad., Bd. 91, 1880. — [5] CHAUVEAU, ebd., Bd. 96, 1883. — [6] PASTEUR, CHAMBERLAND, ROUX, ebd., Bd. 92, 1881. — [7] KOCH, GAFFKY, LÖFFLER, Mitt. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 2, 1884. — [8] GEPPERT, Berl. klin. Wochenschr., 1890. — [9] CHAUVEAU, Comptes rend. de l'Acad., Bd. 98. — [10] WOSSNESSENSKY, ebd., Bd. 98. — [11] D'ARSONVAL, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 1891. — [12] ARLOING, Comptes rend., Bd. 101,

1885. — [13] Kruse, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 19, 1895. — [14] Pasteur, Comptes rend. de l'Acad., Bd. 90, 1880. — [15] Kruse & Pansini, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, 1892. — [16] Pasteur, Comptes rend. de l'Acad., Bd. 91, 1880. — [17] Chamberland & Roux, ebd., Bd. 96, 1883. — [18] Behring & Kitasato, Deutsche med. Wochenschr. 1890. — [19] Pasteur, Comptes rend. de l'Acad., Bd. 97, 1883. — [20] Kitt, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 2, 1887. — [21] Smirnow, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 4, 1889. — [22] Chauveau, Comptes rend. de l'Acad., Bd. 108. — [23] Gramatschikoff, Centr. f. allg. Pathol., Bd. 2, 1891. — [24] Blachstein, Berl. klin. Wochenschr., 1894. — [25] Czaplewski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 1892. — [26] Kolle & Martini, Deutsche med. Wochenschr., 1902. — [27] Roux & Yersin, Ann. Pasteur, 1888. — [28] Novy, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, 1894.

M. Apparate zur chemischen Untersuchung von Bakterien, Bakterienkeimen u. s. w.

1. Bakterienfilter.

Zur Untersuchung der in flüssigen Bakterienkulturen gebildeten Stoffwechselprodukte und zur Untersuchung der Bakterienleiber selbst ist es nötig, korpuskuläre Elemente und gelöste Bestandteile voneinander zu trennen. Dies geschieht mit Hilfe von keimdichten Bakterienfiltern, deren Poren so klein sind, dass sie auch den kleinsten der bekannten Mikroorganismen den Durchtritt verwehren. Man erhält dann auf dem Filter zurückbleibend die Bakterienmasse und im sterilen Filtrat die Stoffwechselprodukte. Von letzteren werden allerdings, und das ist der Nachteil der Filtration, gewisse Mengen im Filter zurückgehalten. Namentlich gilt dies nach Sirotinin [1] für die ersten durch das Filter gehenden Flüssigkeitsmengen. Arloing [2] fand, dass auch bei Ueberdruck von 3 Atmosphären ein Chamberlandsches Filter im neuen Zustand bedeutend größere Mengen der gelösten Substanzen zurückhält, als nach längerer Benutzung.

Die Bakterienfilter bestehen aus zwei Hauptteilen; erstens dem eigentlichen Filterapparat und zweitens einem Rezipienten für die filtrierte Flüssigkeit. Die Filtration geschieht stets unter Druckdifferenzen, indem entweder die Flüssigkeit unter erhöhtem Druck durch das Filter durchgepresst wird oder in dem Gefäß, in das die filtrierte Flüssigkeit hineinfließt, eine Luftverdünnung erzeugt wird.

Das erste Bakterienfilter aus gebranntem Thon wurde von Tiegel (1871) angegeben. Pasteur & Joubert [3] verwandten Gipsfilter, ebenso Miquel & Bennoist. Später benutzten Pasteur & Chamberland [4] Filter aus Bisquitporzellan. Nordmeyer [5] empfahl die von Berkefeld fabrizierten Filter aus Infusorienerde. Sie haben gegenüber den Porzellanfiltern den Vorzug, dass sie eine schnellere Filtration ermöglichen. Die Oberfläche lässt sich sehr leicht mittels eines Luffawischers von angesetzten Schlickschichten reinigen, was bei dem härteren Porzellan nur schwer möglich ist. Die Berkefeldschen Filter sind dagegen leicht zerbrechlich und werden nach Dachniewsky [6] schneller von den Keimen durchwachsen als die Porzellanfilter. Sehr gebräuchlich besonders für die Filtration größerer Flüssigkeitsmengen sind Filter aus gebranntem Kaolin von Pukall.

Nach der Filtration sind die Filter sorgfältig auszuwaschen, bis namentlich bei Filtration von eiweißhaltigen Lösungen alles Eiweiß aus den Filterporen verdrängt ist. Zur Sterilisation werden sie alsdann in kaltem Wasser angesetzt und entsprechend lang darin gekocht.

Für die Montierung der Filter bestehen verschiedene Methoden, wobei man natürlich Filter aus dem verschiedensten Material benutzen kann. Der Filtrationsapparat von Miquel (Fig. 72a) besteht aus einem Ballon, dessen Hals im unteren Drittel verengt ist. In den über der Verengerung befindlichen Teil des Halses wird die Filtermasse (Gips) eingebracht. Unterhalb der Verengerung befindet sich ein Ansatz, der mit der Luftpumpe in Verbindung gesetzt werden kann. Die mittels eines Trichters auf das Gipsfilter gebrachte Flüssigkeit wird durch das angefeuchtete Filter hindurch in den Kolben gesaugt. Zur Filtration leichtzersetzlicher Flüssigkeiten hat Miquel die nebenstehende Eiskühlvorrichtung angegeben.

Bei der gebräuchlichsten Anordnung des Chamberlandschen Filterapparates (Fig. 73) wird mittels einer Luftpumpe die in dem Reservoir befindliche Flüssigkeit von außen durch die Wände der Porzellankerze hindurchgepresst.

Das Reichelsche Filter (Fig. 74) besteht aus einer Porzellanfilterkerze, die in ein mit zwei Tuben versehenes Gefäß hineinragt und mittels eines Kragens auf dem Flaschenrand ruht. Dle Abdichtung erfolgt durch eine Gummikappe, die ein zentrales Loch besitzt, durch das die Kerze beschickt wird. Zum Gebrauch wird der eine Tubus mittels Quetschhahn und Gummischlauch luftdicht geschlossen, der andere mit der Wasserstrahlpumpe in Verbindung gesetzt. Aehnliche Konstruktion besitzt das Filter nach Maassen (Fig. 75), dessen Flasche nur einen Tubus zur Luftpumpe besitzt. Am unteren Ende der Flasche befindet sich ein durch Hahn verschließbares Ablaufrohr, dass eine sterile Abfüllung der filtrierten Flüssigkeit gestattet.

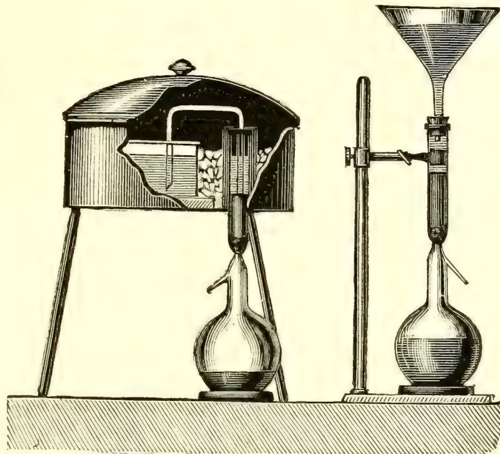


Fig. 72a.

Bei dem Filter von Kitasato (Fig. 76) wird die Kerze, die aus Porzellanmasse besteht, mittels Gummischlauchs in eine Glasbirne eingesetzt und der ganze Apparat auf eine mit Absaugvorrichtung versehene Flasche montiert.

Um sicher eine Entnahme der filtrierten Flüssigkeit ohne Verunreinigung zu erlangen, benutzen Pawlowsky & Gladin[7] den folgenden Apparat: In einem Glasgefäß sitzt ein Gummipfropfen mit 3 Oeffnungen. Durch die eine Oeffnung ragt eine Kerze in die Flasche hinein, durch die andere geht ein kurzes Glasrohr, dass mit einer Wulffschen Flasche verbunden ist, die ihrerseits mit dem Aspirator in Verbindung steht. Durch die dritte Bohrung geht ein Glasrohr bis auf den Boden des Gefäßes; dieses Röhrchen ist nach außen mittels Gummischlauch mit einem zugespitzten Glasröhrchen verbunden. Auf diesem Glasröhrchen steckt nochmals ein kurzer Gummischlauch. Die Kerze ist durch einen Schlauch mit dem Kulturgefäß, dass einen seitlichen Stutzen hat, verbunden. Der ganze Apparat wird im Dampf sterilisiert. Dann wird die Verbindung mit dem Aspirator hergestellt und die Flüssigkeit in die Kerze

eingelassen. Nach beendigter Filtration unterbricht man die Verbindung zum Aspirator und trennt das Aufnahmegefäß von der Wulffschen Flasche. Alsdann füllt sich das auf den Boden der Sammelflasche ragende Glasrohr selbstthätig mit der Flüssigkeit und diese kann nach Wegnahme des Schlauches von der Glasspitze in Gefäße abgezapft werden.

Zur Filtration kleiner Mengen von Flüssigkeit benutzt man die sogenannte Liliputfilterkerzen aus Infusorienerde. Die Kerzen sind auf ein Metallrohr aufgekittet und werden luftdicht in einen oben offenen und unten mit einer für das Ansatzstück passenden Oeffnung versehenen Glascylinder eingeschraubt (Fig. 77). Das Filter wird mittels Gummipfropfen auf eine Saugflasche aufgesetzt und die in den Cylinder gegossene Flüssigkeit von außen in die Flasche hinein gesogen. Zum Sammeln kleiner Mengen von Filtrat setzt man in die Saugflasche ein Reagenzglas ein, in das das Filtrat aus dem Filter abfließt. Eine ähnliche Zusammensetzung besitzt der Filtrierapparat (Fig. 78), bei dem eine Chamberlandkerze mittels Gummistopfens in einen Glascylinder eingesetzt ist. Durch die Bohrung geht das Mundstück der Kerze und mündet mittelst eines Schlauches in die Saugflasche.

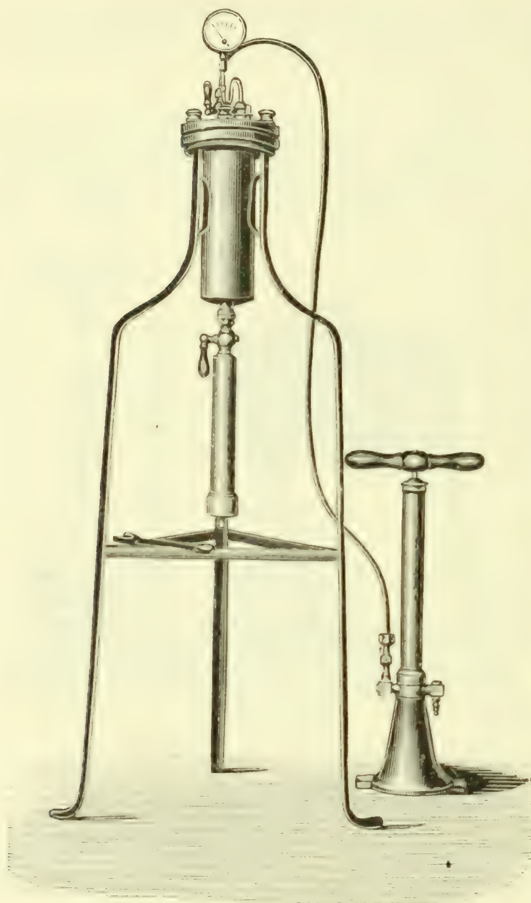


Fig. 78.

Um Bakterienleiber in größerer Menge bequem sammeln zu können, sind von Maassen Filter angegeben worden, von denen ein Satz in gegenüberstehender Figur abgebildet ist (Fig. 79).

Bei den Pukallschen Thonfilter (Fig. 80) wird die Flüssigkeit von außen nach innen gesaugt. Man setzt die Thonzelle F in ein Becherglas B, das die zu filtrierende Flüssigkeit enthält. In dem Tubus T befindet sich ein Gummipfropfen G, durch dessen centrale Bohrung ein zweimal rechtwinklig gebogenes Rohr R zur Saugflasche S übergeht, die ihrerseits durch das Rohr A mit einer eingeschalteten Wulffschen Flasche und der Luftpumpe verbunden ist.

Da Filter nicht immer gleich sorgfältig gearbeitet sind, auch häufig unsichtbare Sprünge oder Risse besitzen können, so ist es stets nötig, das Filtrat auf seine Sterilität durch Einsaat in Nährböden zu prüfen.

2. Vacuumdestillierapparate.

Um Flüssigkeiten, die die leicht zersetzlichen Stoffwechselprodukte der Bakterien enthalten, einzuengen, kann man höhere Temperaturen wegen der leichten Veränderlichkeit dieser Substanzen nicht anwenden. Man nimmt vielmehr die Eindampfung im Vacuum bei niederen Tem-

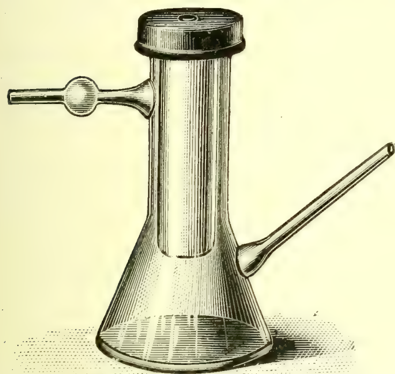


Fig. 74.

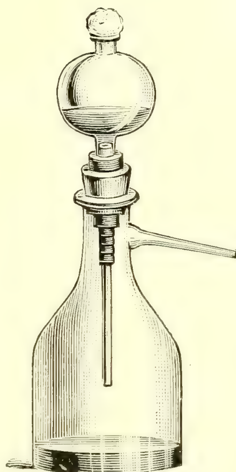


Fig. 76.

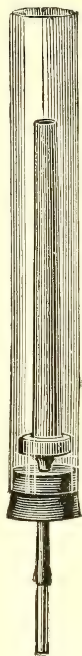


Fig. 78.

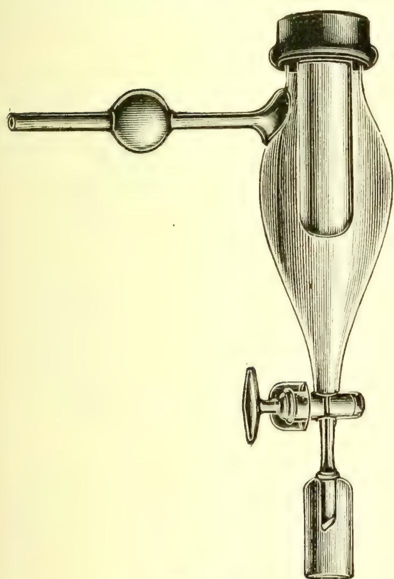


Fig. 75.

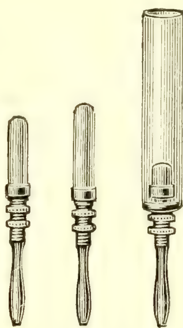


Fig. 77.

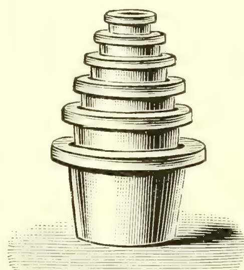


Fig. 79.

peraturen vor. Vacuumdestillierapparate speziell für bakteriologische Zwecke sind unter anderen von Brieger, Proskauer sowie Behring beschrieben.

Vacuumdestillierapparat nach Brieger (Fig. 81). Der doppelwandige Behälter *A* wird durch den seitlichen Tubus mit Wasser gefüllt, bis dasselbe in der Höhe des kleinen Ansatzrohres *R* steht. Die einzuengende Flüssigkeit kommt alsdann in einer Schale in das Innere

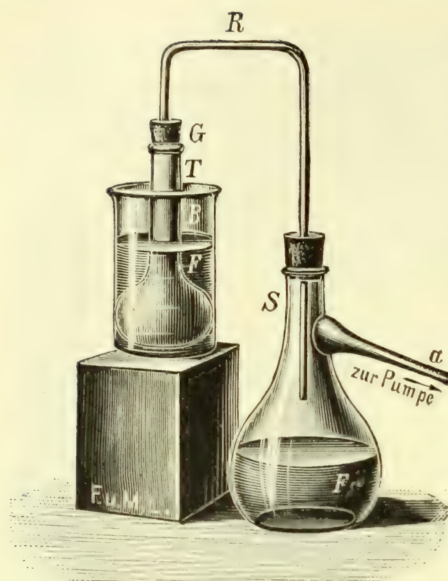


Fig. 80.

von *A* und es wird mittels der Flügelschrauben *S* der Helm *H* aufgesetzt, der, um den Einblick in den Innenraum zu ermöglichen, zwei Glasaugen trägt. In einem Tubus des Helmes befindet sich luftdicht eingelassen ein Thermometer *T*, dessen langes Unterteil in das Innere hineinragt, und in eine zweite Oeffnung des Helmes ist ein Glasrohr *C* eingelassen, das umgekehrt U-förmig gebogen ist und auf der andern Seite mittels eines Gummipfropfens in ein mit Schwefelsäure gefülltes Gefäß mündet. Durch eine zweite Bohrung des Gummipfropfens geht ein anderes, durch einen Hahn verschließbares Rohr, das in eine kapillare Spitze nach außen mündet. Dieser Teil des Apparates dient zur Zufuhr getrockneter Luft. Man lässt während des Destillierens stets geringe Mengen von Luft über die Flüssigkeit streichen, um die Destillation zu beschleunigen und ein starkes Schäumen der Flüssigkeit zu ver-

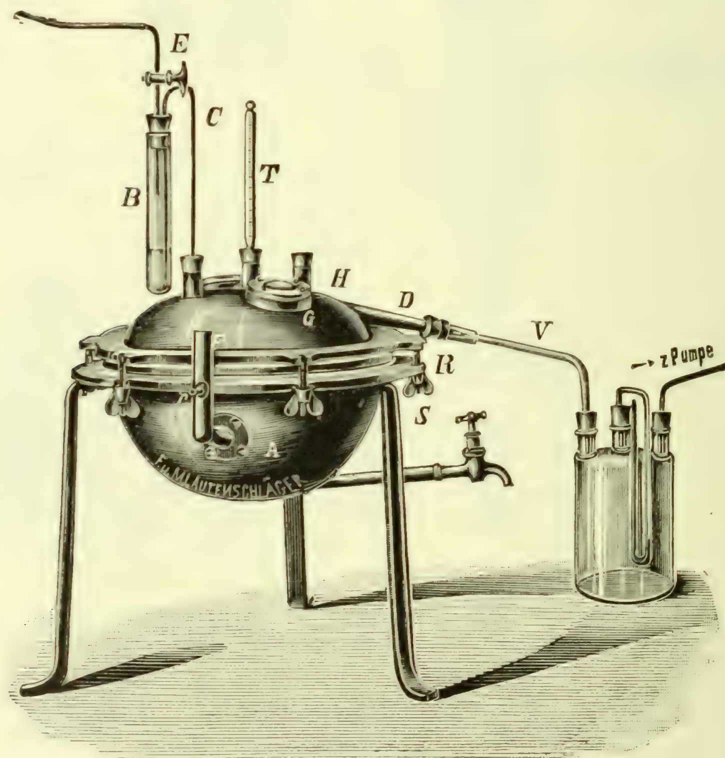


Fig. 81.

hindern. Ein dritter Tubus im Helm dient zum Einsetzen eines Tropftrichters, durch den kontinuierlich Flüssigkeit dem Apparat zugelassen werden kann. Durch ein seitliches Rohr D ist der Apparat über eine WULFFsche Flasche mit Vacuummeter mit der Wasserstrahlpumpe verbunden. Soll auch das Destillat weiter untersucht werden, so ist zwischen D und V ein LIEBIGscher Kühler einzuschalten. Um den Einblick in das Innere zu ermöglichen, bringt man vor das eine Schauglas ein brennendes Streichholz und blickt in das andere hinein. Man umdeckt den Helm noch, während sich der Apparat in Thätigkeit befindet, mit einem Ueberfalldeckel, wodurch ein doppelwandiger Raum entsteht, den die Heizgase passieren; dadurch wird eine gleichmäßige Erwärmung des Deckels gewährleistet und eine übermäßige Kondensation der aufsteigenden Dämpfe am Deckel verhindert. Die Flamme zur Erwärmung wird unter A gestellt.

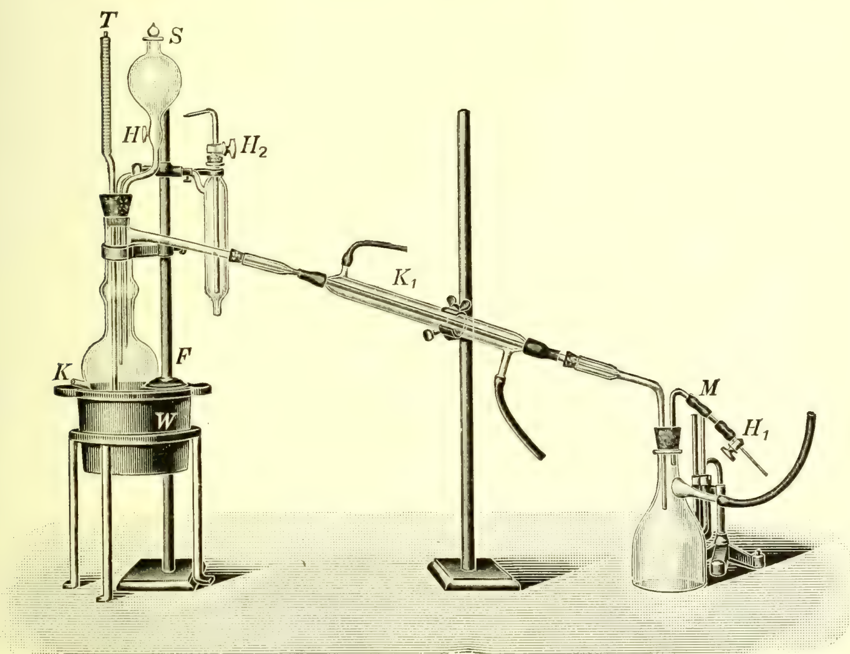


Fig. 82.

Einfacher und mit Hilfe der im Laboratorium vorhandenen Glasgeräte leicht zusammenzustellen ist der folgende Apparat von PROSKAUER (Fig. 82). In dem zur Aufnahme der Flüssigkeit bestimmten Kolben K, der an seinem Halse erweitert ist, sitzt ein dreifach durchbohrter Gummipfropfen, in den dieselben Nebenapparate eingesetzt sind, die beim BRIEGERschen Modell in die Tubulaturen des Helmes eingelassen waren, nämlich das Thermometer T, der zum Zulassen der Flüssigkeit bestimmte Tropftrichter S mit dem Hahn H und das Luftzuführungsrohr mit der mit konzentrierter Schwefelsäure gefüllten Vorlage H_2. Der Kolben steht auf einem Wasserbad W, das von unten erwärmt wird. Die im Kolben sich entwickelnden Dämpfe gelangen durch das seitliche Ansatzrohr in den Kühler K_1, wo sie kondensiert werden und in die Saugflasche abtropfen. Die Saugflasche ist über eine WULFFsche Flasche mit der Wasserstrahl-

pumpe, und mittelst eines *T*-Rohres mit dem Quecksilbermanometer *M* und einem Lüftungshahn H_1 verbunden. Sobald der Apparat evakuiert ist, wird das Wasserbad auf die gewünschte Temperaturhöhe gebracht und die Flüssigkeit durch den Hahn *H* zugelassen. Am Schluss der Eineng-ung löscht man die Flamme, stellt die Pumpe ab und öffnet vorsichtig den Hahn H_1. Die Sterilisation des Apparates erfolgt durch Durchspülen mit Alkohol, der vor dem Einfüllen der Flüssigkeit durch Verdampfen entfernt werden kann.

Der heizbare Vacuumtrockenapparat von PROSKAUER (Fig. 83) dient dazu, Substanzen bei niederer Temperatur zu trocknen oder Flüssigkeiten einzuengen. Der Apparat besteht aus einem Vacuumexsiccator mit doppelwandiger Erwärmungskammer, der im Innern der Glocke *A* gelegen ist. In das Innere des Exsiccators werden die mit dem einzuengenden Material gefüllten Gefäße gestellt und ferner Gefäße mit Schwefelsäure, um den sich entwickelnden Wasserdampf zu absorbieren. Der zweite Hauptbestandteil des Apparates ist das Expansionsgefäß *B*, das durch die Flamme *C* erwärmt wird. In das Expansionsgefäß mündet oben das

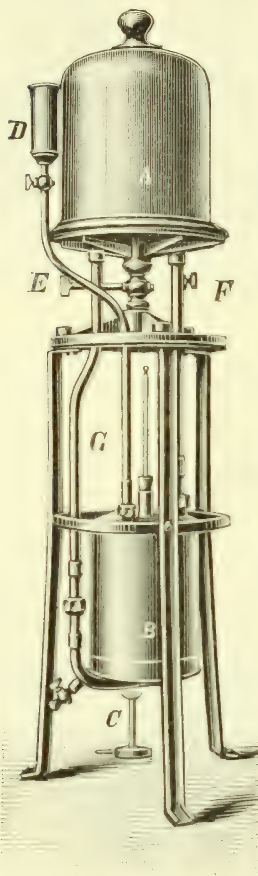


Fig. 83.

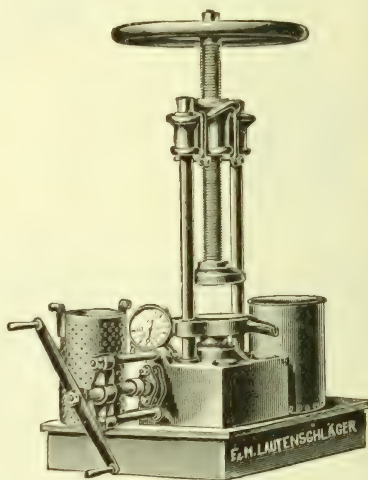


Fig. 84.

Rohr *D* ein, durch das das Gefäß mit Wasser gefüllt wird und in dem das sich ausdehnende Wasser beim Erwärmen ansteigt. In den Deckel des Expansionsgefäßes ist ferner das Rohr *F* eingelassen, durch das das warme Wasser zur Erwärmungskammer von *A* steigt. Nach Abgabe seiner Wärme sinkt es dann wieder durch das Rohr *G* zum Expansionsgefäß zurück. Nach der Evakuierung von *A* wird der Hahn *E* geschlossen. Ist die nötige Temperatur und Luftverdünnung erreicht, so kann der Apparat nach Kleinerstellung der Flamme ohne Aufsicht gelassen werden und arbeitet automatisch weiter.

3. Hydraulische Presse.

Um die Leibessubstanzen der Bakterien unter Ausschluss chemischer Agentien rein zu erhalten, verreibt BUCHNER[8] die feuchte Bakterienmasse mit Infusorienerde und Quarzsand und presst sie heiß mit Hilfe einer hydraulischen Presse (Fig. 84) bei 300—500 Atmosphären Druck aus.

4. Dialysatoren.

Zur Befreiung von Flüssigkeiten von Salzen benutzt man die Dialysatoren, von denen zum sterilen Dialysieren der Dialysator nach PROSKAUER (Fig. 85) sehr empfehlenswert ist. Das Rohr *a* des Apparates wird mit der Wasserleitung verbunden, das Wasser tritt in das Gefäß *B* und verlässt dasselbe durch das Rohr *R*. In dem Hals des Gefäßes *B* sitzt das Gefäß *C*, das unten durch den Pergamentbeutel *P* abgeschlossen ist. Die Einführung der Flüssigkeit in *P* geschieht durch den mit Wattepfropf verschlossenen Hals von *C*.

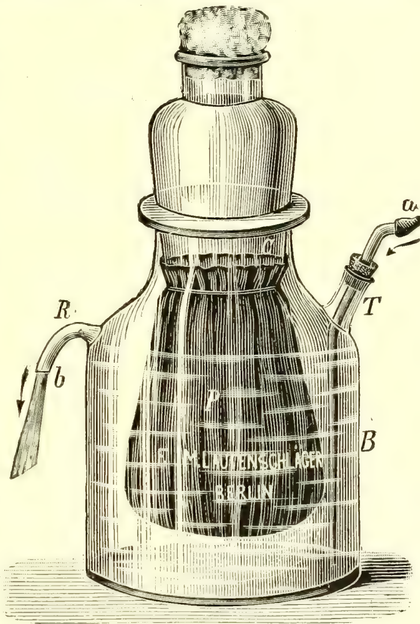


Fig. 85

Von SCHLEICHER & SCHÜLL sind besondere Pergamenthülsen zur Dialyse angegeben; dieselben sind im Dampf sterilisierbar und werden nach der Einfüllung der Flüssigkeit am oberen Ende mit Watte verschlossen. Aus Collodium stellt man sich Dialysierhülsen in folgender einfacher Weise dar. Ein Reagenzglas oder ähnliches Gefäß wird mit der Kuppe in verflüssigtes Paraffin und nach dessen Erstarren in Collodiumlösung eingetaucht. Ist der Collodiumüberzug fest geworden, so lässt er sich in warmem Wasser leicht von dem schmelzenden Paraffin abstreifen. Der Rest des am Collodium haftenden Paraffins wird durch Xylol entfernt.

Litteratur.

[1] SIROTININ, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 1889. — [2] ARLOING, Comptes rend. de l'Acad., Bd. 114, 1892. — [3] PASTEUR & JOUBERT, ebd., Bd. 84, 1877. — [4] CHAMBERLAND, ebd., 1884. — [5] NORDTMEYER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 10, 1891. — [6] DACHNIEWSKY, Ref. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 16, 1894. — [7] PAWLOWSKI & GLADIN, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 18, 1895. — [8] H. BUCHNER, Münch. med. Wochenschr., Nr. 12, 1897.

Eine Uebersicht über zusammenfassende Darstellungen bakteriologischer Methoden findet sich am Schlusse des I. Kapitels.

X.

Die Hyphenpilze oder Eumyceten.

Von

Dr. phil. et med. H. C. Plaut

in Hamburg.

Mit 54 Abbildungen im Text*) und 38 Photogrammen.

Allgemeines über Fadenpilze.

Unter Pilzen versteht man im allgemeinen alle chlorophylllosen, pflanzlichen Lebewesen, also solche, welche nicht im stande sind, Kohlensäure zu assimilieren und deshalb auf saprophytisches oder parasitierendes Dasein angewiesen sind. Unter Pilzen im engeren Sinne werden diejenigen chlorophylllosen Gewächse zusammengefasst, die als vegetatives Organ ein Mycel bilden. Nur mit diesen, die man im Gegensatz zu den ersteren, den Myceten, Eumyceten nennt, haben wir uns im vorliegenden Kapitel zu beschäftigen.

Um eine gewisse allgemeine Uebersicht (s. d. S. 543) über den ganzen Stoff zu haben, ist es zwar zweckmäßig, sich an ein System der Pflanzen zu halten, aber es soll hier gleich gesagt sein, dass wir uns bei der Einteilung des Stoffes nicht an ein solches binden werden, da einmal zahlreiche Arten, mit denen wir uns zu beschäftigen haben, im System keine Stellung erhalten können, weil man ihre Verwandtschaft zu den dort untergebrachten Arten noch nicht kennt, andererseits in pathogener Beziehung sich nahestehende Arten im System weit voneinander entfernt sind.

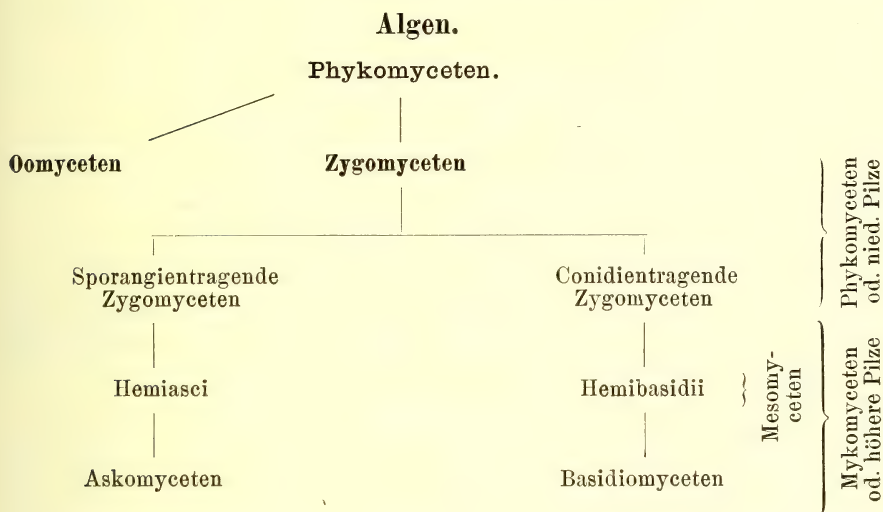
Unter den zahlreich aufgestellten Systemen ist das von Brefeld[2] geschaffene, natürliche System, welches sich auf die innere Verwandtschaft der Arten stützt, das anerkannte. Nach demselben schließen sich die chlorophylllosen Pilze den grünen Algen direkt an, unterscheiden sich aber von diesen und allen anderen Pflanzen dadurch, dass die niedrigsten Stufen geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortpflanzung besitzen, während die höchsten jeder geschlechtlichen Fortpflanzung entbehren. Bei allen anderen Pflanzen ist das Verhältnis gerade umgekehrt. Hierin liegt also das Charakteristicum der Eumyceten.

Die Eumyceten zerfallen nach Brefeld in zwei große Hauptabteilungen, in die Phykomyceten oder Algenpilze und in die Mykomyceten

*) Die Abbildungen ohne Angabe der Quelle sind Originalzeichnungen. Dieselben sind von Herrn Hissnauer in Hamburg nach der Natur gezeichnet.

oder höheren Pilze. Die ersteren stehen ihrer inneren Verwandtschaft nach den Algen nahe, bilden wie diese septenloses Mycel und geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortpflanzungsorgane. Man unterscheidet bei ihnen zwei Reihen: die Oomyceten und die Zygomyceten. Nicht an die Oomyceten, sondern an die Zygomyceten schließen sich die übrigen höheren Pilze an und zwar an die Sporangien tragenden Formen die ascusähnliche Sporangien tragenden Hemiasci und endigen in den völlig gesetzmäßig bestimmten Askomyceten. An die Konidien tragenden Zygomyceten schließen sich die mit basidienähnlichen Konidienträgern ausgestatteten Hemibasidien an und endigen in den gleichfalls völlig fest charakterisierten Basidiomyceten.

Zur besseren Uebersicht diene folgendes Schema:



Unter zu Grundelegung dieses Einteilungsprinzips baut sich das Brefeldsche System in folgender Weise auf:

System der Eumyceten.

A. Phykomyceten (Algenpilze, niedere Fadenpilze).

Ungeschlechtliche Fortpflanzung durch Endosporen oder Konidien, geschlechtliche durch Zygosporen oder Oosporen.

Reihe 1: Oomyceten.

Ungeschlechtliche Fortpflanzung in Sporangien und Konidien, geschlechtliche in Oosporen.

Spermatozoiden	Familie 1. Monoblepharidaceen: Saprophytische Wasserbewohner.
Schwärmsporen	Familie 2. Peronosporaceen: Parasiten auf Land- und Wasserpflanzen.
	Familie 3. Saprolegniaceen: Saprophytisch und parasitisch auf Wassertieren.
	Familie 4. Leptomitaceen: In Abwässern.
Mycel verkümmert	Familie 5. Synchytriaceen: Befallen auf feuchtem Substrat und in Wasser Algen, Diatomeen, Pilze und niedere Tiere.

Reihe 2: Zygomyceten.

Ungeschlechtliche Fortpflanzung überwiegt die geschlechtliche. Ungeschlechtliche Fortpflanzung in Sporangien und Konidien, geschlechtliche in Zygosporen.

a) Sporangientragend
- Familie 1. Mucoraceen: Saprophytische und pathogene Schimmelpilze.
- Familie 2. Mortierellaceen: Mistbewohner.
- Familie 3. Chaetocladiaceen: } Mucorschmarotzer.

b) Konidientragend
- Familie 4. Piptocephalidaceen: } Mucorschmarotzer.
- Familie 5. Entomophthoraceen: Insektenschmarotzer.

B. Höhere Pilze oder Mycomyceten.

Mesomyceten.

Hemiasci.

Ascusähnliche Sporangien.

[Exohemiasken.]
1. Askoïdeen
   erzeugen Schleimflüsse bei Buchen u. s. w.
2. Protomyceten
   bilden Mycel in lebenden Pflanzen, auch saprophytisch.

[Karpohemiasci.]
3. Theleboleen
   Blasenschneller a. Tierkot, Walderde u. s. w.

Hemibasidii.

Basidienähnliche Konidienträger.

1. Ustilagineen
   Brandpilze (Staubbrand).
2. Tiletieen
   (Schmierbrand).

Askomyceten.

Echte Asken.

Exoasken.

Ascus frei.

Endomyceten.

Saft und Pilzflüsse der Bäume erzeugende Arten.

Karpoasken.

[angiokarp. = Fruchtkörper geschlossen.]

Gymnoasken.

Auf Pferdemist, Federn, verdorbenen Nahrungsmitteln.

Perisporiaceen.

Pflanzenkrankheiten. Schimmelpilze.

Pyrenomyceten.

Pflanzenparasiten. Claviceps purpur. Cordyceps.

[hemiangiokarp. = scheiben- becherförmiger Fruchtkörper.]

Hysteriaceen.

Parasiten und Saprophyten auf Pflanzen.

Diskomyceten.

Parasitische und saprophytische Schwämme; auch essbare Schwämme.

Basidiomyceten.

Ungeschlechtliche Fortpflanzung durch Basidiosporen, Chlamydosporen und Konidien.

Protobasidiomyceten.

Basidien geteilt.

Uredineen (Rostpilze).

Autobasidiomyceten.

Basidien ungeteilt.

Dakryomyceten.

Kleine gallertige Pilze auf faulenden Pflanzen.

Gasteromyceten.

Bauchpilze. Viele essbare Arten, wenig giftige.

Phalloïdeen.

Auf der Erde wachsende Schwämme.

Hymenomyceten.

Essbare und giftige Schwämme.

Anhang: Fungi imperfecti.

Sphaeropsidales. Konidien in Pyknidien gebildet.
Melanconiales. Konidienlager.
Hyphomyceten. Konidien an Konidienträgern oder Koremien.

Allgemeine Morphologie und Physiologie.

Bei dem verhältnismäßig geringen Raume, der in diesem Handbuche naturgemäß den Fadenpilzen zugewiesen werden konnte, musste das vorliegende Kapitel, das sich mit botanischen Elementarbegriffen zu beschäftigen hat, nur sehr kurz gehalten werden. Es sei des näheren auf die im Litteraturverzeichnis angeführten botanischen Lehrbücher verwiesen, besonders auf ZOPFS[23] unentbehrliches Werk »die Pilze« und auf LUDWIGS[13] »Lehrbuch der niederen Kryptogamen«. Die folgenden Ausführungen werden nur das Allernotwendigste streifen, aber auf diejenigen Thatsachen etwas näher eingehen, die seit dem Erscheinen der genannten Werke neu hinzugekommen sind oder über die sich die Anschauungen geändert haben und auf die, welche zum Verständnis der recht komplizierten, neueren Lehre von den Fadenpilzen der Haut unbedingt erforderlich sind.

Zusammensetzung der Pilzzelle.

Sie besteht wie andere Zellen aus Membran, Plasma und Kern.

An der Membran kommen Verdickungen und dadurch bedingte Tüpfelungen (teilweise Verdickungen), Höcker, Warzen, Faltungen und Schichtenbildungen vor, auch chemische Differenzierungen, wie Gallertbildung und Verschleimung (Quellungsfähigkeit), Bildung von Wachs, Fett (Unbenetzbarkeit), Harz und Farbstoffen, Krystallbildungen als Einlagerungen. Die Membran besteht aus einer celluloseähnlichen Masse (bei den Saprolegnien und Peronosporeen aus echter Cellulose und einem stickstoffhaltigen, dem Chitin ähnlichen Körper (VAN WISSELINGK[11]).

Das Cytoplasma ist eine zähflüssige Masse, in welche kleine, stärker lichtbrechende Körperchen emulsionsartig verteilt sind (Mikrosomata) (ZOPF, S. 102). Es existiert ein Primordialschlauch, wie bei den Pflanzenzellen. Das Cytoplasma beherbergt an Einschlüssen Tröpfchen (Vakuolen), Krystalloïde, Cellulinkörper, Fibrosinkörper, Fette, Farbstoffe, Harze und echte Krystalle, niemals Stärke.

Der Zellkern ist von sehr wechselnder Größe. Manche Pilzzellen haben nur einen Kern, andere viele, z B. die Phykomyceten. Kleine Kerne sind strukturlos, größere besitzen Kernkörperchen. Sie vermehren sich meist durch direkte Teilung, aber auch durch Karyokinesis. Die Zellkerne enthalten Nukleïn.

Das typische Mycel.

Man unterscheidet an den Pilzen den vegetativen, den Mycelteil, und den fruktifizierenden Teil. Beide zusammengenommen heißen Thallus.

Die erste Mycelanlage entsteht durch Keimung einer Spore. Nach Verlängerung des Keimschlauchs bilden Basidiomyceten und Askomyceten Scheidewände: Septen, die Phykomyceten nicht (Fig. 1 u. 2). Der der Spore zunächst gelegene abgegrenzte Teil (Binnenzelle b) wächst nicht weiter, wohl aber der peripher abgegrenzte (Scheitelzelle e). (Fig. 3, s. S. 385). Das nennt man echtes Spitzenwachstum. Wachstum innerhalb der Binnenzellen nennt man interkalares Wachstum.

Die Phykomyceten bilden Septen erst bei der Fruchtanlage und nur unmittelbar unter dieser aus; jedoch kommen Ausnahmen vor bei schlechter Ernährung, aber auch bei einzelnen Arten. Die dann weiter abgesandten

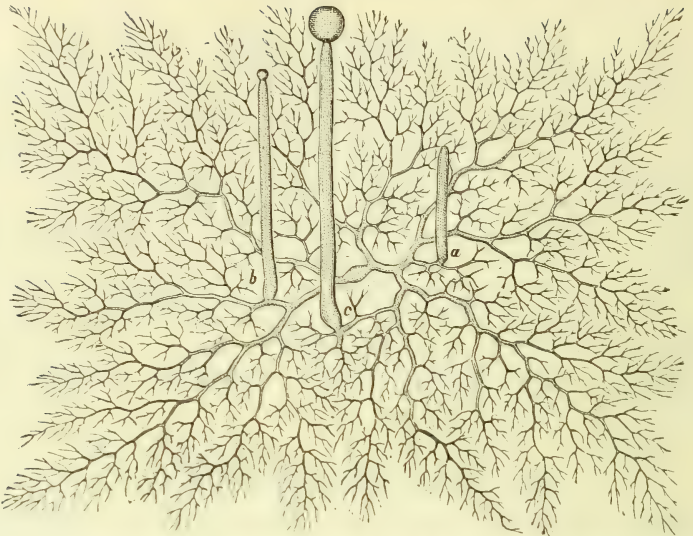


Fig. 1. Phykomycetenmycel (Mucor mucedo). *c* Spore, von der das septenlose Mycel ausgeht, bei *a*, *b*, *c* Fruchthyphen, bei *b* und *c* an der Spitze Sporangien. Nach Zopf, S. 5.

Fig. 2. Mykomycetenmycel (Penicillium glaucum). *A*. *a* Spore oder Konidie von der das septierte Mycel ausgeht, bei *t* Fruchthyphen mit Konidienabschnürung. *B*. Oberer Teil einer Fruchthyphe stark vergrößert, *b* eine Basidie von der die Konidien abgeschnürt werden, bei *c* ein sogen. Isthmus. Nach Zopf, S. 28.

Mycelzweige bilden je nach der Lage, die sie zum Nährsubstrat einnehmen, Boden-, Flächen- oder Luftmycel. In Flüssigkeiten oder Gallerte: Kugelmycelien.

Das Sprossmycel.

Wenn statt des auskeimenden und sich verlängernden Mycelschlauches Ausstülpungen entstehen, die sich in der Folge zu einem der Mutterzelle ähnlichen oder gleichen Gebilde entwickeln, so reden wir von Sprossung. Die Ausstülpung heißt Spross, je nach der Gestalt Kurz- oder Langspross, ein System dieser Sprossen, Sprossverband (Fig. 4). Sprossmycelien bilden sehr viele Eumyceten aus, einige unter normalen, andere unter anormalen oder besonderen Bedingungen. Diejenigen Arten, welche vorzugsweise unter normalen Bedingungen sich durch Sprossung fortpflanzen, nennt man Sprosspilze, auch wohl Hefepilze. Zu denjenigen Arten, welche unter normalen Bedingungen neben dem Sprossmycel auch noch typisches Mycel bilden, gehören die sogenannten wilden Hefen, die man auch als Oidien oder Monilien bezeichnet und zu denjenigen, die für gewöhnlich typisches, unter anormalen Bedingungen aber Sprossmycel bilden, viele Mucorarten und andere Schimmelpilze im engeren Sinne, auch viele Basidiomyceten.

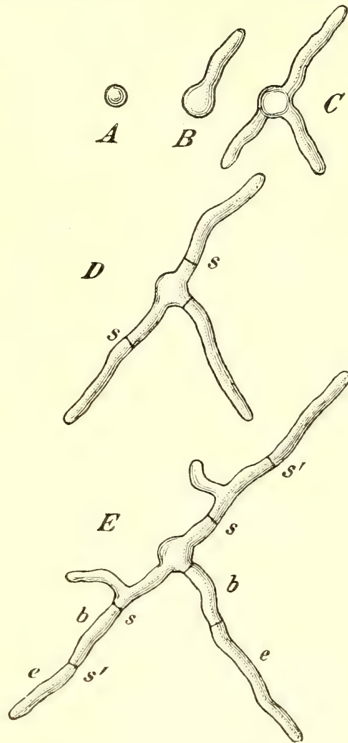


Fig. 3. Konidienkeimung und Anfang der Mycelentwicklung bei Penicillium glaucum. *A* Konidie, *B* Keimschlauchbildung, *C* aus der Konidie sind 3 Keimschläuche hervorgegangen, *D* Abgrenzung des Mycels durch *s* = Septum, *E* bei *s'* neues Septum, bei *b* Binnenzelle, bei *e* Scheitelzelle. Nach ZOPF, S. 4.

Das typische Mycel kann sehr verschiedene Beschaffenheit haben. Jung ist es frei von gröberen Einlagerungen, durchsichtig, zart. Wenn es älter wird, er-

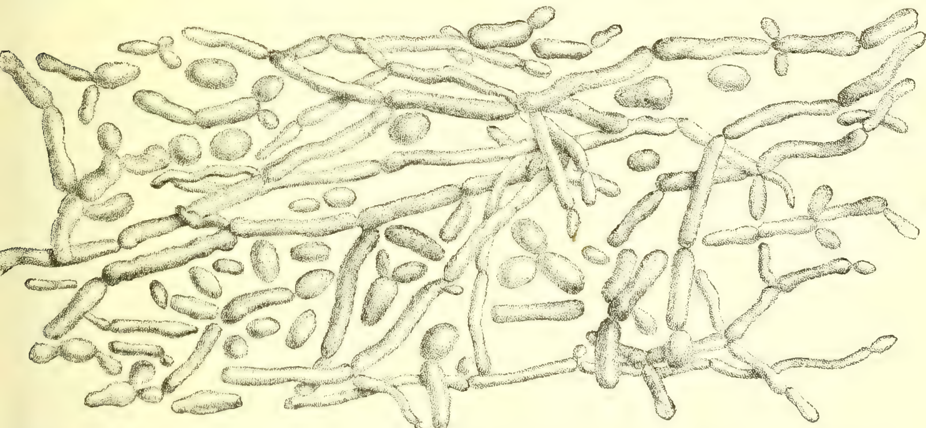


Fig. 4. Sprossmycel (Saccharomyces Pastorianus III. Hansen), JÖRGENSEN[3], S. 214.

scheinen die doppelten Konturen deutlicher, die Einlagerungen treten hervor. Bei zu starker Ernährung des Mycels kommt es an verschiedenen Stellen zu bauchigen Hervorwölbungen auch am Ende des Fadens, die Fruktifikationsanlagen vortäuschen können (Fig. 5). An solchen Stellen finden oft Protoplasmaanhäufungen und -Austritte statt (Fig. 6). Diese werden manchmal durch eine deutliche Membran zusammengehalten (Fig. 5 und 7*a*), manchmal sind sie frei (Fig. 7*b*). Sie sind meist intensiver gefärbt als das Protoplasma

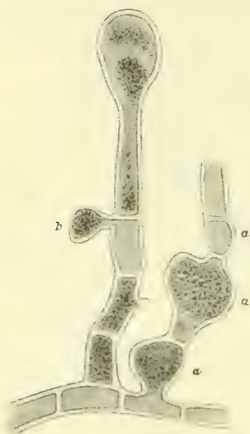


Fig. 5. Mycel von Favus. Bei *a* bauchige Hervorwölbungen teilweise mit Membran versehen, bei *b* Abschnürung einer Seitenknospe.

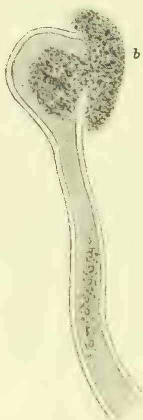


Fig. 6. Mycel von Favus. Protoplasmaaustritt aus einer kugeligen Endanschwellung (KRÀLsches, gelbes Körperchen).



Fig. 7. Mycel von Favus. Bei *b* freie Protoplasmamasse.

in den Zellen und von Chlamydosporen (s. d.) ohne längere Beobachtung nicht unterscheidbar.

Als Gegenstück kommen bei schlechter Ernährung, ausgenutztem Nährboden, sogen. sterile Hyphen zur Beobachtung. Lang aufgeschossene, dünne

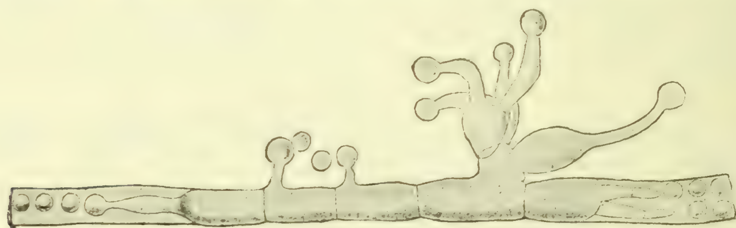


Fig. 8. Durchwachsungserscheinung bei Botrytis cinerea. Nach P. LINDENER.

mit wenig Seitenzweigen versehene Fäden, geradezu langen Frauenhaaren ähnlich. (S. Tafel V, Fig. 156.)

Beachtenswert ist, dass Mycelien in andere Mycelien hineinwachsen können. Es werden hierdurch komplizierte Verhältnisse geschaffen, die selbst den Geübtesten irreführen (Vortäuschung endogener Fruktifikation, von Sporenmembranen u. s. w. (Fig. 8).

Mycelien zeigen häufig im Alter Involutionsformen. Die gewöhnlichste Veränderung besteht in unförmigem, blasigem Aufschwellen des Mycels; es findet auch eine Art der Involution statt, die äußere Aehnlichkeit mit dem

Verwelken der Blätter hat, aber nicht aus Wassermangel entsteht. Die Mycelien krausen und schieben sich an den Enden zusammen. Eine andere Art der Degeneration zeigt sich in Verschwommenwerden aller Konturen: sie erscheinen wie Fett unter dem Mikroskop.

Ueber Färbung der Mycelien siehe unter Fruktifikation.

Von Mycelienbildungen sind bekannt Saugorgane, Kletter- und Haftorgane, Schlingen, Sklerotien, Mycelstränge und Häute:

Saugorgane oder Haustorien kommen bei vielen parasitischen Pilzen zur Beobachtung und dienen teils zum Festhalten, teils zur Nahrungsaufnahme.

Kletter- und Haftorgane werden wir bei den Mucorineen kennen lernen. Diese Klettermycelien bestehen aus Stolonen, d. h. unverzweigten, langen, oft weithin sich erstreckenden bogigen Fäden, die, wo sie den Nährboden berühren, sogen. Rhizoïden bilden, d. i. ein Wurzelsystem, bestehend aus Fädchen mit zugehörigen Appressorien, die, den Saugballen an den Füßen der Laubfrösche vergleichbar, dazu befähigt sind, auch an den glättesten Flächen emporklimmen zu helfen (Fig. 9).

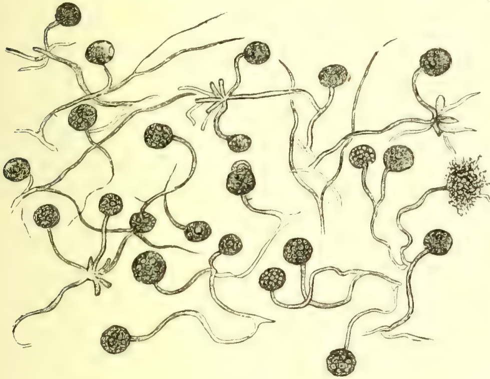


Fig. 9.
Mucor rhizopodiformis mit verzweigten Rhizoïden. Nach Lichtheim.

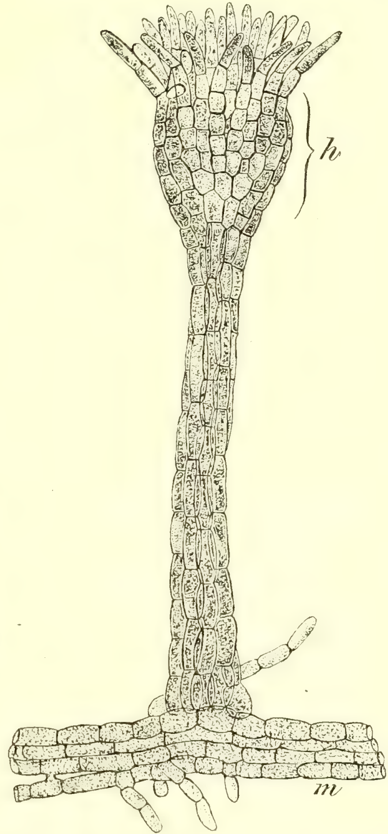


Fig. 10. Ein Mycelfadengeflecht *m*, mit Konidienbündel *h*, von Fumago salicina. Nach Zopf, S. 47.

Bemerkung: Haustorien und Appressorien haben gewisse Aehnlichkeit mit der ersten Anlage von Schlauchfrüchten, worauf zu achten.

Schlingmycelien spielen eine interessante Rolle bei dem auf Mist lebenden Arthrobotrys oligospora, der sich Aelchen mit diesen Schlingen fängt und verbraucht. Näheres Zopf, S. 17.

Sklerotien nennt man festgefügte Mycelbildungen von pseudoparenchymartiger Zusammensetzung, also mit fester Rinde versehene Körper, welche zum Aufspeichern gewisser Reservestoffe dienen und nach einer Ruhepause auskeimen können. Bekanntes Beispiel: Secale cornutum.

Mycelstränge und Mycelhäute bilden die unter dem vulgären Namen »Schwämme« bekannten großen Pilze der Wiesen und Wälder: Wir begegnen ihnen nur bei Penicillium, wo Strangbildung (Coremium) vorkommt (s. Fig. 10), bei Soor (s. Fig. 33) und bei Verticillium (s. Fig. 27).

Fruktifizierender Teil des Thallus.

Am Mycel macht sich der Beginn der Fruchtanlage durch gewisse morphologische Differenzierungen kenntlich. Zunächst findet Anhäufung von Protoplasma an verschiedenen Stellen der Mycelien statt, einige Fäden erscheinen prall mit den körnigen Massen gefüllt, andere leer, unscheinbar. Ist das Protoplasma gefärbt, so erkennt man oft schon makroskopisch an der verschiedenen Farbe des Mycelrasens, dass eine Fruktifizierung im Beginn ist. Nach der Fruktifikation sind derartige Stellen sehr häufig besonders stark gefärbt oder auch sonstwie von den übrigen Rasen unterscheidbar, sie sind gekörnt oder fein punktiert oder sammetähnlich u. s. w. An solchen Stellen muss man also die Fruktifikation behufs mikroskopischer Untersuchung aufsuchen. Dass die Bildung der Fruktifikation mit der Erschöpfung des Nährbodens immer zusammenfallen müsse, wie man so häufig liest, entspricht durchaus nicht meinen Beobachtungen. Es liegt vielmehr gewöhnlich so, dass die einzelnen Pilzarten eine ganz bestimmte Zeit nach der Keimung die Fruktifikation beginnen, ohne Rücksicht auf den Nährboden. Bei ungenügendem Nährmaterial findet die Fruktifikation auch statt, häufig aber nur rudimentär.

Die Zeit ist hauptsächlich abhängig von der Temperatur und von dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft, erst in zweiter Linie von der Zusammensetzung des Nährbodens.

Die Fruchtanlage erfolgt entweder an den Mycelästen selbst oder an eigens hierzu umgeformten Trägern. Diese unterscheiden sich von den Mycelien dadurch, dass sie ihr Spitzenwachstum einstellen, die Wachstumsrichtung ändern, andere Gestalt annehmen und Sporen bilden.

Von Fruktifikationsarten sind zu unterscheiden:

1. Exosporen oder Konidienbildung,
2. Endosporen oder Sporangienbildung,
3. Chlamydosporenbildung,
4. Zygosporenbildung (Oosporenbildung).

1. Exosporen.

Aus einem Mycellager erhebt sich senkrecht zur Axe ein Träger und schnürt nach oben die Sporen ab. Das kann in dreierlei Weise erfolgen (Fig. 11). Entweder schnürt er die Spore an der Spitze ab, streckt sich und schnürt die zweite ab (Typus 1) oder er schnürt eine Spore ab, die dann ihrerseits wieder selbstständig Sporen bildet (Typus 2) oder der ganze Sporenträger zerfällt von oben nach unten in Konidien (Typus 3). Bei dem ersten Typ ist die oberste Spore die größte und älteste (Penicillium), bei dem zweiten Typ die oberste die kleinste und jüngste (Hormodendron). Bei dem dritten sind die Sporen gleich groß, die oberste ist die älteste (Oidium).

Konidien können einzellig oder mehrzellig sein, sie bilden die verschiedenartigsten Gebilde, können Haare auf ihrer Membran haben und die verschiedensten Färbungen zeigen. (Beispiele von Konidien Fig. 39 und Fig. 45—48.)

Konidienträger.

Die Konidien schnüren sich, wie wir sahen, von bestimmten Mycelhyphen ab. Diese können verschiedene Gestaltungen erfahren. Man unterscheidet zwischen fädigen Konidienträgern, Konidienbündeln, Konidienlagern und Konidienfrüchten.

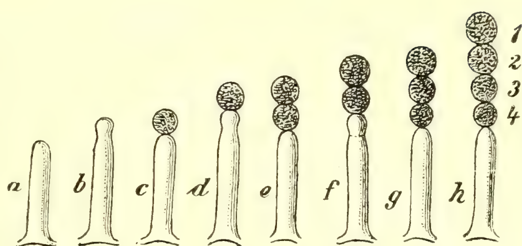


Fig. 11, Typus I. Nach ZOPF, S. 29.

Der fädige Konidienträger spielt bei der Einteilung der Hautpilze durch die französische Schule eine Hauptrolle. Man unterscheidet in den botanischen Lehrbüchern eine ganze Reihe als Traube, Aehre, unterbrochene Traube, Dolde, Köpfchen, Monopodium, Dichotomer Konidienstand, Sympodiale Konidienstände u. s. w. Uns interessieren hier zunächst folgende: die Traube und die Acladiumform (Fig. 12).

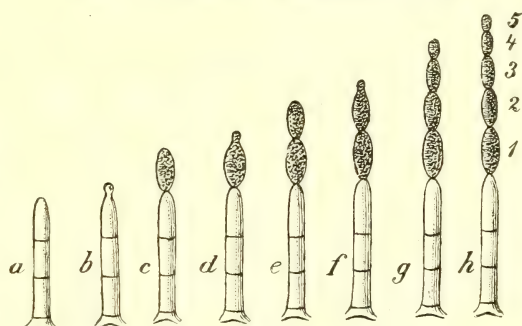


Fig. 11, Typus II. Nach ZOPF, S. 29.

Die sogenannte Botrytisfruktifikation der Franzosen tritt meist in Form einer Traube auf, d. h. von dem Fruchtträger gehen abwechselnd Seitenäste ab, die an ihrer Spitze eine Spore tragen (Fig. 12 I), häufig handelt es sich auch um dichotome Konidienstände. Die Acladiumformation stellt sich als unverzweigte Aehre dar, d. h. abwechselnd entstehen am unverzweigten Konidienträger stiellose Sporen (Fig. 12 II). Ferner werden (Fig. 13) kammzinkenähnliche Gebilde tragende, also einseitig fruktifizierende Hyphen unter dem Namen Acladium begriffen. Von den Kammzinken wird eine Spore abgeschnürt oder die Zinke schnürt sich selbst ab.

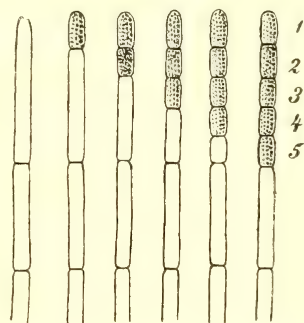


Fig. 11, Typus III. Nach ZOPF, S. 29.

Vom monopodialen Typ werden wir im Laufe unserer Arbeit noch die Dolde, das Köpfchen und den wirtlichen Konidienstand treffen, von denen die beiden ersteren kaum einer Erklärung bedürfen. Der wirtliche Konidienstand kommt bei Verticillium (Fig. 27) vor, er stellt eine Hauptaxe dar, an der auf gleicher Höhe eine Anzahl Nebenaxen eingefügt sind (s. ZOPF, S. 38).

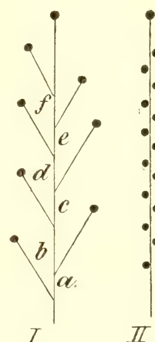


Fig. 12. *I* Traube. *II* Aehre. Nach ZOPF, S. 37.

Unter Basidien versteht man einzellige konidienabschnürende Seitenaxen, wenn dieselben, statt der gewöhnlichen Zellform, außergewöhnliche Gestaltung zeigen, oder

allgemeiner konidienabschnürende Endglieder von besonderer Form. (Zopf, S. 44).



Fig. 13. Acladium-Fruktifikation bei Mikrosporon Kammzinken).

Von Konidienbündeln merke man die Stammbildung (Coremium) bei Penicillium. Von Konidienlagern unterscheidet man 2 Arten, ein unmittelbar an den Fäden des Mycels entspringendes und ein mit Zwischenlager (Stroma) versehenes. Im letzteren Fall nennt man die auf dem Stroma entstehende konidienbildende Region Hymenium (Fig. 10*h*). Konidienfrüchte (Pyknidien) finden sich nur bei den höheren Pilzen und stellen die am höchsten entwickelte Konidienfruktifikation dar. Man unterscheidet an der Konidienfrucht Fruchtwand und Konidie.

2. Endosporen.

Im Gegensatz zu den Exosporen entstehen die Endosporen im Inneren des Mycelfadens. Diese Art Sporen

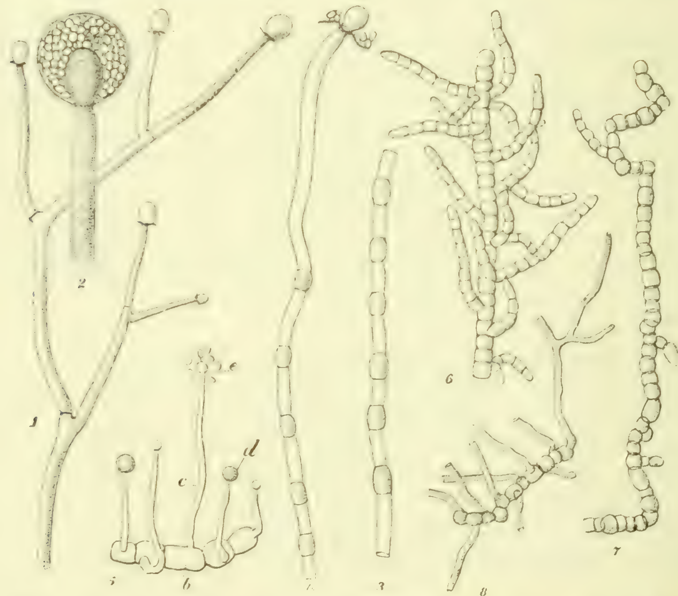


Fig. 14. Chlamydomucor racemosus, nach Brefeld. 1. Verzweigter Sporangienträger. 2. Sporangiendurchschnitt stark vergrößert (300fach). 3. u. 4. Chlamydosporenbildung. 5. Keimende Chlamydosporen *b*, mit Sporangienträgern *c*, Sporangien *d*. Bei *e* Entleerung der Sporen. 6. Dichte Septierung. 7. Oidienzerfall. 8. Keimung der Oidien.

hat man früher im Gegensatz zu den Konidien Gonidien genannt, es ist aber zweckmäßiger, sie als Endosporen zu bezeichnen. Die Sporenbehälter heißen Sporangien. Dieselben entstehen meist am Ende eines Fruchtträgers (Fig. 14, 2), aber auch im Verlaufe des Mycels.

Die Sporangien sind rund oder oval, seltener cylindrisch oder spindelig. Die Sporangienträger werden in derselben Weise benannt event. eingeteilt, wie wir es bei den Konidienträgern kennen gelernt haben. Membranlose Sporen meist mit Cilien versehen, nennt man Schwärmsporen, die Sporangien dazu Zoosporangien. Die Sporangien der Askomyceten heißen Schläuche Asci, die Sporen derselben Askosporen (Fig. 16).

Wie bei den Konidien unterscheidet man auch bei den Sporangien zwischen Sporangienträger, Sporangienlager und Sporangienfrüchten.

Ist die Zahl der Sporen in den Asken eine unbestimmte, so redet man von Hemiasci, ist sie eine bestimmte von Euasci.

Bei den Hemiasken giebt es auch Dauersporangien, welche erst nach einem Dauerzustand Sporen bilden. Das Initialorgan, von dem die Bildung der Fruchtkörper resp. Schläuche ausgeht, nennt man Askogon (s. Fig. 16). Vereinigt sich der Fruchtträger mit dem fruchttragenden Teil, so wird ein gemeinsamer Fruchtkörper gebildet. Liegt er frei, so heißt er gymnokarp, liegt er von einer Hülle umschlossen, so wird er als kleistokarp bezeichnet, die Hülle als Peridie; wenn er nur einen Teil der Entwicklungszeit geschlossen, später geöffnet ist, so bezeichnet man ihn als hemigymnokarp, als hemikleistokarp endlich, wenn er seine Reife in einer Umhüllung durchmacht und dann zu Tage tritt. Auf die Pseudoperidien, Schleierbildungen u. s. w. brauchen wir hier nicht einzugehen, da sie nur bei höheren Pilzen in Erscheinung treten.

3. Chlamydosporenbildung.

Es giebt Mycelarten, welche von vornherein im Verlaufe Neigung zeigen, Anschwellungen und Auftreibungen zu bilden (Mucorarten, Favus und Mikrosporon). An solchen aufgebauchten Stellen werden dann häufig (nicht immer) später Chlamydosporen gebildet. Diese Bildung geht so vor sich, dass das Protoplasma auf Kosten benachbarter Zellen in andere strömt. Hier erscheint es häufiger wegen der Ansammlung intensiver gefärbt, als das übrige Protoplasma. Die protoplasmafreien Zellen zu beiden Seiten der Chlamydospore sterben dann ab und die Spore wird frei, nachdem sie gewöhnlich eine feste Membran gebildet hat. (Fig. 15.)

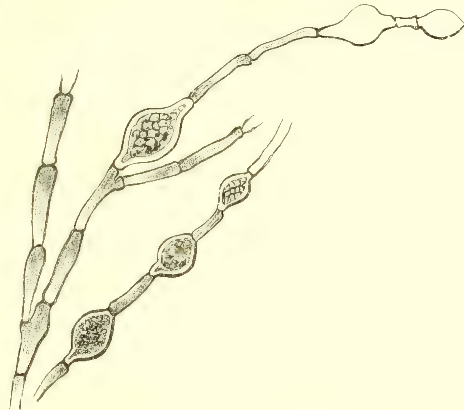


Fig. 15. Mycel von Mikrosporon. Vollendete Chlamydosporenbildung.

Solche Chlamydosporen können in der ersten Entwicklung leicht mit Oidienbildung verwechselt werden, indes sind diese unregelmäßig geordnet, die Oidien regelmäßig. (Vergleich: Diphtheriebazillen und Streptokokken). Die Chlamydospore enthält Fett, Glykogen und viele andere Reservestoffe. Eine

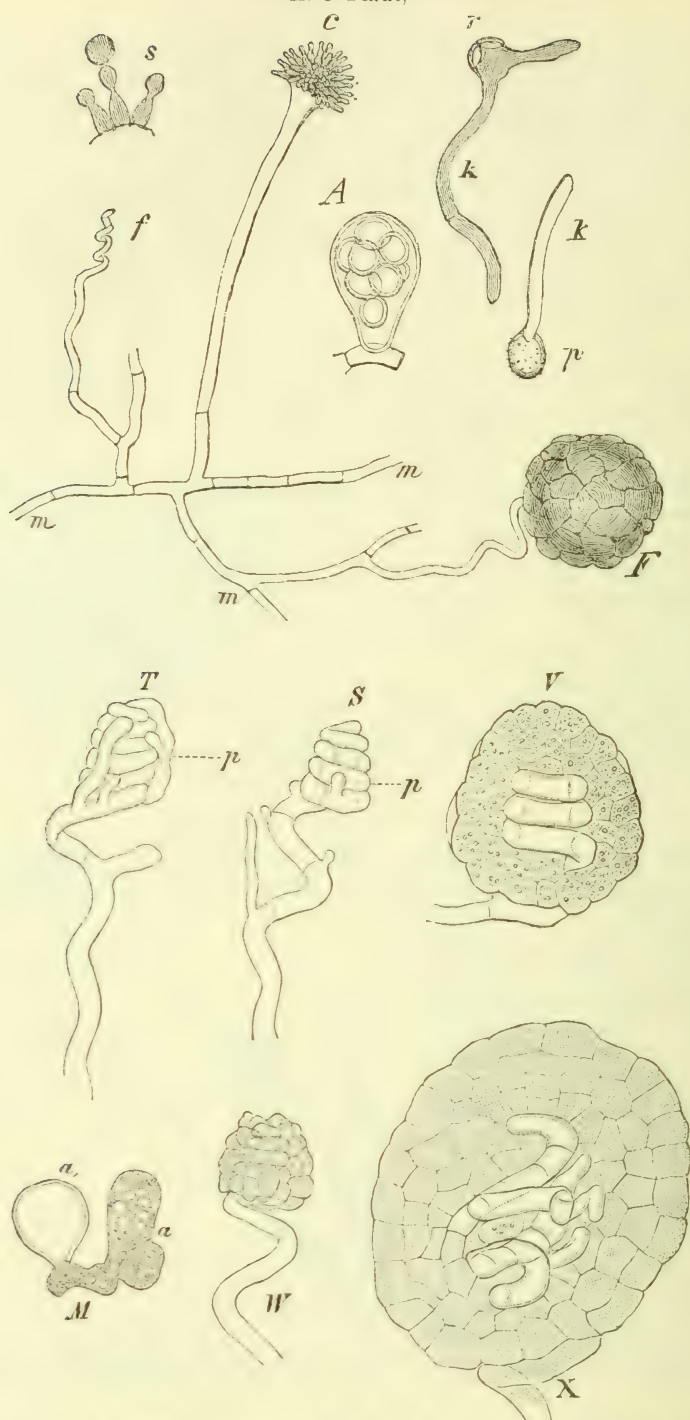


Fig. 16. Eurotium Aspergillus glaucus. Nach DE BARY. *m* Mycelfäden, *c* Konidienträger mit Sterigmen in *s* stark vergrößert. *F* Perithecium, *f* erste Anlage eines Askogons, *p* keimende Konidie, *k* Keimschläuche. *A* Ascus. *r* keimende Askosporen. *S* Ausgebildetes Askogon, bei *p* beginnt die Umhüllung. *T* älterer Zustand. *W* Askogon fertig umwachsen. *X* u. *V* Längsschnitte. *M* zeigt einen jungen (*a*) und einen älteren (*a'*) zerplatzten Ascus (JÖRGENSEN, S. 116).

besonders starke Widerstandsfähigkeit äußern Einflüssen gegenüber kommt den Chlamydosporen nicht zu. Auf anderen Nährboden gebracht, keimen einige von ihnen aus, viele zeigen sich als abgestorben.

Geschlechtliche Sporenbildung.

Die bisher betrachteten Formen von Fruktifikation waren ungeschlechtlich. Geschlechtliche Formen kommen nur bei den Algenpilzen vor. Man unterscheidet Oosporen- und Zygosporenbildung.

Bei den Oosporen fließt der Inhalt der männlichen Zelle (Antheridium) in die weibliche (Oogonium) ganz oder teilweise über und bildet da Oosporen oder Oosporangien. Die in den letzteren nach der Reife gebildeten Sporen werden als Zoosporen bezeichnet.

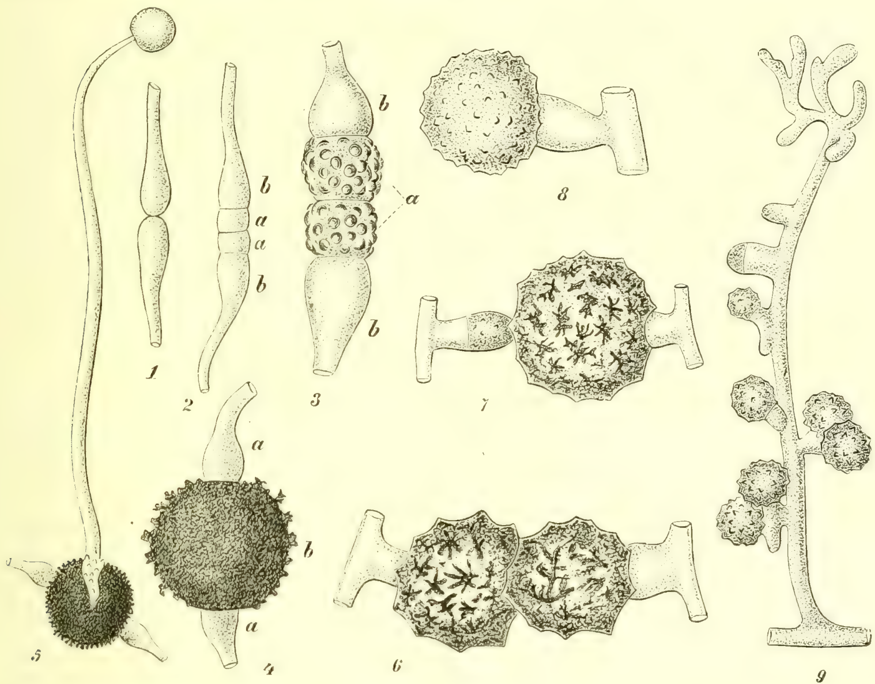


Fig. 17. Zygosporenbildung von Mucor mucedo. 1. Zwei Aeste wachsen gegeneinander, in 2. erfolgt Abgrenzung, *a* konjugierende Zellen, *b* Suspensoren. 3. Konjugation vollendet. 4. Reife Zygosporen. 5. Keimung. 6. Mucor erectus, Azygosporenbildung von zwei Aesten. 7. Dieselbe nur an einem Ast ausgebildet. 8. u. 9. Mucor tenuis, Azygosporenbildung von einem Ast ausgehend, also völlig ungeschlechtlich (TAVEL[20], S. 29).

Bei der Zygosporenbildung wachsen sich zwei gleichgestaltete keulenartige Zellen entgegen (kein morpholog. Unterschied zwischen männlicher und weiblicher Zelle), septen sich ab und bilden nach Auflösung der Seitenhyphen eine mit dicker Membran versehene Zygospore, die auf günstigem Nährboden dann wieder auskeimt. (Fig. 17). Folgt keine Konjugation so spricht man von Azygosporen (Fig. 17 Nr. 8).

Pleomorphie und Polymorphismus.

Unter Pleomorphie versteht man die Fähigkeit der meisten Pilzspecies, mehr als zwei der eben beschriebenen Fruktifikationsarten zu bilden.

Es giebt auch Pilze, die nur eine Fruktifikation bilden können z. B. die Trüffel, diese nennt man monomorph, andere zwei Arten z. B. Penicillium, der Konidien und Schlauchfrüchte produziert, diese nennt man dimorph.

In früherer Zeit kannte man diese Fähigkeit der Pilze nicht und beschrieb viele Fruktifikationen als Species sui generis. Erst die Untersuchungen von Tulasne, Kühn, de Bary, Fuckel, Zopf, Brefeld, Eidam, Schröter u. a. haben diesen Irrtum beseitigt.

Einige pleomorphe Arten bedürfen zur Ausbildung einer bestimmten Fruktifikation eines Wirts- oder Substratwechsels z. B. Getreiderost bildet seine Aecidien nur auf Berberitze aus, während die Uredo- und Teleutosporenform nur auf Gräsern entstehen kann.

Unter Polymorphismus versteht man die Eigenschaft sehr vieler Pilzarten, auf Aenderung der Lebensbedingungen durch Aenderung der Form und Eigenschaften zu reagieren. Die einmal angenommenen Formen und Eigenschaften besitzen eine gewisse Konstanz und werden häufig viele Generationen weit vererbt. Man nennt so entstandene Formen Varietäten. Besonders tritt der Polymorphismus, wie begreiflich, bei Wirtswechsel in Erscheinung; so kommt es, dass dieselben pathogenen Pilze von Mensch und Tier und der Tiere untereinander sich in der Form und den Eigenschaften häufig sehr voneinander unterscheiden.

Vielen von den Pilzen, mit denen wir uns zu beschäftigen haben werden, ist ein sehr hochgradiger Polymorphismus eigen.

Ernährung der Pilze.

Die Eumyceten bestehen, wie alle anderen Pflanzen, aus anorganischen und organischen Bestandteilen.

Von anorganischen Stoffen kommen vor:

Phosphor, Kali, Chlor, Schwefel, Silicium, Natrium, Calcium, Magnesium, Eisen, Mangan, Aluminium, Zink und Lithium.

Kali und Phosphor sind sehr wichtige Nahrungsmittel für Pilze, da ein Viertel bis zur Hälfte und mehr ihrer Asche aus Kali resp. aus Phosphorsäure besteht. Kali kann durch Natrium nicht ersetzt werden (W. Benecke und E. Günther), auch nicht durch Cäsium, betreffs des Rubidiums sind noch die Ansichten getheilt (O. Löw und die oben erwähnten). Magnesium ist entgegen früheren Anschauungen ein notwendiges und unentbehrliches Nahrungsmittel (Winogradsky, Adolf Mayer, H. Mollisch). Es kommt in sehr verschiedenen Mengen in den Pilzen vor, nach Zopf durchschnittlich zu 2%. Eine Vertretung des Magnesium durch Calcium, Baryum, Strontium, Beryllium, Zink und Cadmium ist nicht möglich. Eisen scheint gleichfalls unentbehrlich, der exakte Beweis steht aber noch dahin, da es mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, völlig eisenfreie Nährböden herzustellen. Zink und Lithium gelten als Reizmittel, nicht als Nahrung. Schwefel ist wohl unentbehrlich, weil er beim Aufbau der Eiweißstoffe eine sehr wichtige Rolle spielt, er kann nicht durch Selen ersetzt werden. Mangan spielt eine wichtige Rolle in den Oxydationsvorgängen mancher Pilzarten und kann gleichfalls nicht ersetzt werden. (Lafar[11] S. 401 ff.) Ueber Arsen s. S. 560.

Von organischen Verbindungen wurden sehr zahlreiche schon in den Pilzen nachgewiesen. Zopf führt folgende an:

1. Kohlenhydrate (Zuckerarten, Traubenzucker, Cellulosen, Hemicellulosen, Glykogen, Gummiarten, Mannit, Inosit u s. w.), 2. Pflanzensäuren (Oxalsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Weinsäure, Ameisensäure, Sklerotinsäure, Sphazelinsäure u. s. w.), 3. Aromatische Säuren, 4. Fette, 5. Aetherische Oele, 6. Harze, 7. Farbstoffe, 8. Glykoside, 9. Alkaloïde, (Ergotin, Trimethylamin, Muskarin u. s. w.), 10. Gallenstoffe, 11. Eiweißstoffe (Peptone, Eiweiß).

Von diesen organischen Verbindungen sind als Nahrung für die Pilze natürlich sowohl die stickstoff- als auch die kohlenstoffhaltigen notwendig. Kohlenstoff können die Pilze aus fast allen löslichen Kohlenstoffverbindungen nehmen, die nicht sehr giftig für sie wirken. Indessen werden auch direkte Pilzgifte in sehr starker Verdünnung von den Schimmelpilzen als Nahrung verbraucht, z. B. Phenole.

Nach der Ernährungstüchtigkeit hat Nägeli[15] die Kohlenstoffverbindungen empirisch folgendermaßen geordnet. 1. Zuckerarten, 2. Mannit, Glycerin, 3. Weinsäure, 4. Essigsäure, 5. Benzoesäure, 6. Phenole.

Von stickstoffhaltigen Quellen sind die löslichen Eiweißstoffe und Peptone in erster Linie zu nennen, der N.-Bedarf kann auch gedeckt werden aus allen Ammoniaksalzen und salpetersauren Salzen, ebenso aus den Amiden und Aminen, nicht aus der Cyangruppe.

Außer den genannten Nährstoffen brauchen die Eumyceten noch zu ihrer normalen Entwickelung Sauerstoff, Wasser und eine gewisse Temperatur.

Was den Sauerstoff anbelangt so ist derselbe zur Entwickelung gewisser Schimmelpilze nicht unbedingt nötig.

Trichophytie und Favuspilze wachsen z. B. unter einer Oelschicht recht gut, die pathogenen Pilze in der Niere, in der Leber u. s. w., aber zur Fruktifikationsbildung brauchen wohl alle Arten freien Sauerstoff. Es ist aber auch hierzu nur geringe Menge notwendig. So fruktifizieren Penicillium, Mucor, Aspergillus, Favus und die Trichophytieenarten sehr schön von Deckgläschen überdeckt auf den gewöhnlichen, ganz flachen Objektträgern, wenn sie nur feucht gehalten werden. Taucht man gewisse Schimmelpilze, z. B. die Mucorarten, in gärungsfähigen Flüssigkeiten unter, so entsteht Gemmen- und Hefebildung unter Entwickelung von Kohlensäure und Alkohol.

Das Wasser ist unbedingt das unentbehrlichste Nahrungsmittel der Pilze.

Ohne Feuchtigkeit keine Keimung, keine Mycelbildung, keine Lebensäußerung. Freilich bedürfen die Pilze geringerer Mengen zu ihrer Entwickelung, als die Spaltpilze. Sie gedeihen noch auf Medien, die nur 10% Wasser enthalten, jedoch liegt das Optimum ihres Wachstums etwa bei 80% (Gottschlich 1896 S. 115).

Das Temperaturoptimum, Maximum und Minimum liegt natürlich bei den verschiedenen Pilzarten ganz verschieden.

So schwankt das Minimum z. B. zwischen 1,5° und 30° C., das Maximum liegt bei gewissen pathogenen Pilzen bei über 50° C., bei anderen bei 24° C.

Die Reaktion der Nährsubstrate schwankt gleichfalls in weiten Grenzen.

Die Schimmelpilze wachsen bekanntlich besser auf saurem Nährboden, als auf neutralem oder alkalischem, sie kommen aber auch auf alkalischem Nährboden, wenn in Reinkultur, sehr gut fort. (Ueber Absterbebedingungen der Pilze s. u. Desinfektion und den speziellen Kapiteln.)

Methoden der Züchtung.

Die gewöhnlichen Schimmelpilze und die der Soorpilzgruppe angehörigen Varietäten, lassen sich nach den Methoden züchten, wie sie Koch für die Bakterien ausgearbeitet hat.

Um Reinkulturen zu gewinnen, ist die Plattenmethode stets in Anwendung zu ziehen. Es erweist sich hierbei zweckmäßig, die Schimmelpilzsporen, die sehr schwer Wasser annehmen und deshalb leicht verstauben, einen Moment mit absolutem Alkohol in Berührung zu bringen und dann erst zu verarbeiten. Ihre Keimfähigkeit wird hierdurch nicht beeinflusst (Rosenbach[17]).

Als Nährsubstrat benutzt man zweckmäßig das gleiche oder ein ähnlich zusammengesetztes, wie das ursprüngliche war, auf dem der zu züchtende Pilz gefunden wurde.

Zu wissenschaftlichen Untersuchungen sind auch die bekannten Nährlösungen von Nägeli zu empfehlen, ferner Bierwürze, Molken mit Weinsäure hergestellt und dann neutralisiert, Lösungen von Glycerin, Maltose, Traubenzucker (1—3%) mit 1% Pepton, schwach sauer, sterilisierte Milch, die gewöhnlichen Gelatinen und Agararten u. s. w.

Um einen Pilz zur Fruktifikation zu bringen, der im Inneren eines Organs gewachsen ist, kann man neben der Anwendung der Plattenmethode noch Organstücke in feuchten Kammern auslegen, wo die Fruktifikation gewöhnlich bei Brutwärme nach 24 Stunden einzutreten pflegt.

Um nicht folgenschweren Irrtümern ausgesetzt zu sein ist die Kenntnis der gewöhnlicheren Verunreinigungen unserer Nährböden beim Arbeiten mit den Eumyceten Erfordernis.

Einer anderen Methodik bedürfen wir, wenn wir die Erzeuger der parasitären Hautkrankheiten in Reinkultur gewinnen wollen und zwar aus folgenden Gründen.

Die Hautpilze sind häufig mit enormen Mengen von Spaltpilzen im Krankheitsgebiet vereinigt und meist sehr in der Minderzahl diesen gegenüber. Man sieht leicht ein, dass dadurch die Trennung durch Verdünnung erschwert wird. Verdünnt man zu stark, so erhält man auf den Platten, die die Spaltpilze genügend weit voneinander getrennt enthalten, keine Fadenpilze, verdünnt man zu schwach, so bekommt man keine Reinkulturen. Dazu kommt noch, dass viele Pilzkeime, die man bei der mikroskopischen Untersuchung noch für lebensfrisch halten kann, bereits abgestorben oder doch auf unseren künstlichen Nährboden nicht mehr zur Entwickelung zu bringen sind. Aus diesen Gründen haben viele Forscher wohl mit den gewöhnlichen Züchtungsmethoden beim Studium der Hautpilze ungenügende Resultate erhalten. Es sind deshalb schon seit langer Zeit andere Methoden üblich.

Man kann 2 Arten von Züchtungsmethoden unterscheiden, die ziemlich gleich sicher zum Ziele führen.

1. Gewinnung der Pilze durch Anwendung elektiver Nährböden (Verschiedenheit der Reaktion, Temperatur, Konsistenz, Zusätze von Kohlehydraten).

2. Gewinnung der Pilze durch Befreiung von ihren Mitparasiten, durch Anwendung von mechanischen oder chemischen Mitteln. Gewöhnlich werden beide Methoden kombinirt.

Zu der ersten Art gehören die Züchtungsmethoden der älteren Autoren wie RINDFLEISCH[18] und GRAWITZ[7], aber auch die SABOURAUDsche und UNNAsche Methode sind elektive Trennungsmethoden. SABOURAUD[19] und UNNA[21] legen kleine Bruchstückchen der Haare und Schüppchen des Krankheitsmaterials ohne vorherige Reinigung auf einen sehr kohlehydratreichen Peptonagar von saurer oder neutraler Reaktion und lassen das Material bei Zimmertemperatur auswachsen. Dann übertragen sie vom Rande auf anderen Nährboden und erhalten rasch die Riesenkulturen, die zur Bestimmung der Varietäten notwendig sind. Es ist empfehlenswert, da bei dieser Art, Kulturen zu gewinnen, Verunreinigungen kaum auszuschließen sind, derartige Kulturen, bevor man sie als Reinkulturen betrachtet, Tierimpfungen anstellt u. s. w., noch einmal durch eine Platte zu schicken.

Die andere Art, Reinkulturen zu erhalten, besteht entweder darin, dass man das Krankheitsmaterial dadurch zum Plattenguss geeignet macht, dass man es mit Kieselguhr verreibt (KRÀL[10]), oder die Mitparasiten durch Anwendung desinfizierender Mittel, die den Eumyceten nichts oder sehr wenig anhaben, aber die Bakterien schädigen, zu schwächen oder zu vernichten sucht. Die erstere Art verdient den Vorzug, giebt aber besonders bei knappem Material aus vorige Seite angeführten Gründen manchmal keine Resultate. Es ist deshalb gut, wenn man bei der Züchtung der Hautpilze sich verschiedener Methoden bedient, um sicher zum Ziel zu kommen. Zur Beobachtung der Entwicklung der Pilze unter dem Mikroskop kann man die BREFELDsche Kammer benutzen; da aber die Hautpilze, wie wir sehen werden, durchaus nicht auf flüssigem Nährboden am besten gedeihen oder alle ihre Entwickelungsstadien daselbst durchmachen, so ist es zweckmäßig zum Studium derselben sich auch meiner im Centralblatt für Bakteriologie*) beschriebenen Methode zu bedienen, auf die ich weiter unten noch kurz zurückkommen werde.

Die pathogenen Fadenpilze.

Allgemeine Uebersicht.

Unter den Eumyceten giebt es viele Arten die auf Pflanzen schmarotzen, aber nur relativ wenige, die pathogen oder schädlich für den Menschen und die Tiere sind. Da nur die letzteren in diesem Handbuch Berücksichtigung finden werden, so können nur einige Hauptvertreter der übrigen der Vollständigkeit und der besseren Uebersicht wegen angeführt werden, und zwar nur die, welche eine gewisse Beziehung zu den menschen- oder tierpathogenen Pilzen erkennen lassen oder von allgemeinerem medizinisch-hygienischem Interesse sind. Wegen eingehenden Studiums verweise ich auf die natürlichen Pflanzenfamilien von A. ENGLER & K. PRANTL[4, 16] und auf die Lehrbücher von ZOPF, FLÜGGE[5] (1883) und LUDWIG, nach denen ich mich auch bei der Aufstellung dieser Uebersicht hauptsächlich gerichtet habe.

Unter den **Phykomyceten** bieten die Chytridieen (deren Stellung im System noch nicht feststeht) als Vernichter vieler Algen, Pilze und niederer Wassertiere eine gewisses hygienisches Interesse, auch erzeugen die Olpidiaceen eine Krankheit des Klees und junger Kohlpflanzen. Sie stellen einzellige bauchige Organismen mit geringer oder fehlender Mycelbildung dar.

---

*) XXXI. Bd. Nr. 5. 1902.

Die Peronosporaceen haben dagegen reich entwickeltes Mycel, ungeschlechtliche und geschlechtliche Fortpflanzung. Die Konidien keimen entweder aus oder werden in Wasser, Tau u. s. w. zu Schwärmsporangien. Die geschlechtlichen Früchte entstehen im Innern der Wirte. Antheridien und Oogonien deutlich von einander unterschieden.

Sie leben als strenge Parasiten und bringen entweder die ganze befallene Pflanze oder einzelne Organe zum Untergange. Durch Befallen wichtiger Kulturpflanzen können sie beträchtlichen Schaden stiften.

Am bekanntesten ist Phytophthora infestans, die Erzeugerin der gefürchteten Kartoffelkrankheit, die 1830 aus Chile in Deutschland mit Guano eingeschleppt worden sein soll. Früher richtete sie durch sehr ausgedehnte Epidemieen ungeheuren Schaden an, jetzt nur noch in feuchten Jahren. Der Pilz bildet zunächst auf den Blättern der Nährpflanzen weiße Rasen, die die Blätter zum Absterben bringen. Die abgestorbenen Blätter sehen braun und verwelkt aus. Durch die vorzeitige Ausschaltung der wichtigen Assimilationsorgane werden natürlich die Knollen in ihrer Entwicklung gestört. Außerdem kriecht das Mycel des Pilzes noch von den Blättern und Stengeln zu den Knollen und bewirkt hier eine Trockenfäule. Die Nassfäule wird durch Buttersäurebazillen erzeugt, pflegt aber in Gemeinschaft mit der Phytophthora vorzukommen. Der Pilz überwintert in den Knollen und kommt im nächsten Jahre, wenn Feuchtigkeit seiner Entwicklung günstig ist, in den jungen Trieben wieder zum Vorschein. Von der Kartoffelkrankheit befallene Kartoffeln erzeugen bei Haustieren nach dem Genusse Krankheiten: bei Schweinen nach Haubner Verstopfung, bei Pferden Kolik und Verdauungsbeschwerden, nassfaule Kartoffeln bei Schweinen Magen- und Darmentzündung, bei Rindern gefährliche Diarrhoën.

Saprolegniaceen kommen für gewöhnlich nur auf Wasserpflanzen und toten Tieren im Wasser vor, erzeugen aber auch verheerende Krebs- und Fischseuchen. Sie haben ein Wasser- und ein Nährmycel; ersteres bildet schleimige Massen im Wasser, letzteres senkt sich in die Nährsubstrate ein und liegt auf der unteren Seite des Wassermycels. Fortpflanzung in Schwärmsporensporangien und Oosporen. Wichtig sind die Leptomitusarten, welche Verunreinigungen der Gewässer und Verstopfungen der Kanäle hervorrufen. Hierdurch entstehen häufig außerordentlich widrige Gerüche. Ferner ist die Achlya prolifera bemerkenswert, welche die sogenannte Krebspest erzeugt.

Von den **Zygomyceten** besprechen wir die Mucoraceen eingehend S. 553 u. ff.

Die **Entomophthoreen** erzeugen Epidemieen unter den Insekten. Mycel reich entwickelt, anfangs einzellig, später geteilt. Fortpflanzung durch Zygosporen, die in den Tieren gebildet werden und durch Konidien, welche an schlauchartigen Trägern, die aus den Wirten herauswuchern, abgegliedert oder geschleudert werden. És kommen auch Azygosporen vor, über die in neuester Zeit Vuillemin[22] interessante Studien veröffentlicht hat.

Die bekannteste und wichtigste Gattung ist die die Herbstseuche der Fliegen erzeugende Empusa muscae. Das Mycel durchwächst den Körper der Stubenfliegen, sendet die oben erwähnten Träger aus den Hinterleibsringen heraus, an denen dann die Sporen entstehen, die auf weite Entfernungen hin nach der Reife abgeschleudert werden und andere Fliegen infizieren können. Das Mycel heftet die Tiere an der Unterlage an. Da die Fliegen in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung als Ueberträger von Infektionsstoffen und Parasiten (z. B. Tyroglyphus Megnin) als schädlich betrachtet werden müssen, so muss man die Empusa muscae als nützlichen Parasiten ansehen. Leider befällt sie

auch die Schwebefliegen, welche bei der Befruchtung des Getreides eine sehr wichtige Rolle spielen.

Die Entomophthoreen leben nicht nur auf Insekten, sondern auch auf denjenigen Pflanzen, die gern von Insekten besucht werden, und kommen naturgemäß auch im Kote insektenfressender Tiere vor.

Unter den **Hemiasken** befinden sich nur pflanzliche Schmarotzer von untergeordneter Bedeutung.

Unter den **Exoasken** sind für uns vor allem die Endomycesarten von Wichtigkeit. LUDWIG hat früher einmal die Meinung ausgesprochen, dass Favus, Trichophytie, Soor u. s. w. in ihrer systematischen Stellung ihrer oidienartigen Knospung wegen vielleicht hier einzureihen seien. In neuester Zeit (1900) hat nun VUILLEMIN in Nancy behauptet, dass der Soorpilz ein Endomyces sei. Endomyces hat Anteil am Saft- und Pilzfluss der Bäume und lebt in Gemeinschaft mit gärenden Hefezellen und Leukonostoc Lagerheimii LUDWIG meist auf Eichen.*) In diesen Schleimflüssen entsteht alkoholische Gärung. Von dem Geruche der gärenden Massen werden Insekten angelockt, die nach dem Genusse derselben narkotisiert werden und zu Boden fallen.

Das ziemlich starre Mycel dieser Pilze ist reich verzweigt, meist nur auf einer Seite, wodurch es leicht erkannt wird. Fortpflanzung durch Oidienbildung, Chlamydosporen und Asken. Letztere entstehen am Ende der Fäden, wie alle Exoasken, gewöhnlich im Leukonostocschleim. Im Ascus bilden sich 4 Sporen aus.

Die Taphrinearten mit dem bekannten Repräsentanten Exoascus pruni (den Narren oder Hungerpflaumen) haben für uns wenig Interesse, dagegen müssen wir unter den **Gymnoasken** den Ktenomyces Eidam erwähnen, weil er von MATRUCHOT & DASSONVILLE[14] in Verbindung mit dem Mikrosporonpilz gebracht worden ist. Dieser sehr merkwürdige Pilz wurde von EIDAM auf Rabenfedern gefunden, bildet krallenartige Haftorgane in den Mycelien, die der Verbreitung der Art dienen, aber auch kammartige Bildungen mit Konidienabschnürungen, die Aehnlichkeit mit der Acladiumformation bei Mikrosporon und Favus haben sollen. Da, wie meine Untersuchungen ergeben haben, Raben ihre Nester häufig aus Haaren von Rindern bauen und die Trichophytie und favusähnliche Krankheiten unter den Rindern sehr häufig sind, so ist es nicht ausgeschlossen, dass der Trichophytiepilz gelegentlich auf Raben gefunden wird. Den Pilz selbst habe ich auf Rabenfedern nicht gefunden, ihn auch nicht mehr durch EIDAM[3] erhalten können, die Abbildungen aber, die EIDAM in seiner Arbeit giebt, sind in der That der Acladiumformation der Favusarten nicht unähnlich.

Von den **Perisporiaceen** resp. Tuberaceen besprechen wir S. 558 die Schimmelpilze im engern Sinne genauer: Aspergillus und Penicillium.

Bei den **Pyrenomyceten,** welche häufig saprophytisch, seltener parasitisch leben, sind die Nektrien als Brand- und Krebserzeuger der Laubbäume zu erwähnen, besonders aber Claviceps- und Cordycepsarten.

Claviceps purpurea ist die bekannteste Art. Die Infektion geschieht am Fruchtknoten des Roggens durch Schlauchsporen. Durch das Mycelwachstum wird der Fruchtknoten emporgehoben, so dass seine Reste auf dem

---

*) Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die von BONORDEN auf Eichenrinde gefundene Monilia candida, mit der es mir 1887 gelungen ist, Soor bei Tauben u.s.w. zu erzeugen, in genetischem Zusammenhang mit Endomycesarten oder einem Mitparasiten dieser Pilze steht.

ausgebildeten Pilzkörper zu oberst sitzen. Von den pallisadenartigen Konidienträgern werden ovale Konidien seitlich gebildet, gleichzeitig eine süße, milchige Flüssigkeit abgesondert, welche der Verbreitung des Pilzes durch Insekten dient (Honigtau des Getreides). Dieser Konidienzustand des Pilzes wird Sphacelia genannt und bezeichnete früher eine besondere Art. Nachdem die Konidienbildung sich erschöpft hat, entsteht aus dem Pilzkörper durch Wachstum und Wasserverlust ein hartes, schwarzes Sclerotium, das bekannte Secale cornutum. Dasselbe besteht aus einer harten schwarzen Rinde und einem weißen Pseudoparenchym und enthält eine Menge Oele, Alkaloïde und Reservestoffe. Es fällt nach der völligen Entwicklung im Herbst zu Boden und entwickelt sich erst im Frühjahr. Es wachsen aus diesem Sclerotium viele fleischrote Stiele aus, die oben ein Köpfchen bilden (Claviceps purpurea). Dieses Köpfchen enthält die Fruchtkörper, in denen die Asken ausgebildet werden, deren Sporen die Fruchtknoten der Roggenpflanzen wieder infizieren.

Das Mutterkorn erzeugt die bekannte Kriebelkrankheit bei Mensch und Tier. Durch Verbesserung der Getreidereinigungsmaschinen sind jetzt die früher durch Brot häufigen Vergiftungen bei Menschen sehr selten geworden. Vergiftungen durch minderes Schrotgetreide und Hühnerfutter bei landwirtschaftlichen Nutztieren nicht ganz selten. Symptome zeigen bei Rindern Aehnlichkeit mit Rinderpest bei akuten Vergiftungen, bei chronischen entsteht das bekannte Symptombild des Ergotismus gangraenosus. (Friedberger & Fröhner[6], S. 274.)

Die Cordycepsarten zeigen eine ganz ähnliche Entwickelung, befallen die lebenden Insekten, Raupen, Käfer u. s. w., töten sie durch Mycelentwickelung und machen ihre Weiterentwicklung als Saprophyten auf den Kadavern dieser Tiere durch. Am bekanntesten sind Cordyceps militaria und entomorrhiza. Hier möge auch Botrytis Bassiana erwähnt werden, der Erzeuger der Muskardine oder Calcino der Seidenraupen. Nach Ludwig wird unter diesem Namen wahrscheinlich nur eine Sammelspecies gleichgestalteter aber zu verschiedenen Cordycepsarten gehöriger Konidienformen begriffen. Die von dem Pilze bei Lebzeiten ergriffenen Seidenraupen werden matt und sterben. Auf ihren Kadavern entstehen dann erst die Botrytisrasen, welche die gewöhnlichen, runden oder birnförmigen Sporen abschnüren. Diese setzen sich auf der Haut der Insekten (Seidenraupen und andere Raupen, Engerlinge und Schmetterlinge) fest und senden ihre Keimschläuche in den Körper. Im Körper werden sichelförmige Sporen (Isariensporen) abgeschnürt, die im Blute und den Organen zu Mycelfäden auswachsen, die Tiere töten und sich dann weiter, wie im Anfang beschrieben, auf den Kadavern entwickeln.

Die Art der Sporenbildung hat Aehnlichkeit mit der Ektosporenbildung der Trichophytiepilze, wodurch Sabouraud veranlasst wurde, den letzteren ihre Stellung im natürlichen System bei Botrytis anzuweisen.*) Beim Menschen ist das Vorkommen einer Isariaart einmal von Schubert in der Nase beobachtet worden. (S. S. 567.)

Hier wäre auch Fusarium unterzubringen, weil es gleichfalls Sichelsporen und Oidiensporen bildet. Es zeichnet sich durch einen eigentümlich moschusartigen Geruch aus und bildet rötlichen Farbstoff. Dieser Moschuspilz wurde von Kitasato[3] zufällig in Pflanzeninfusen entdeckt und von Lagerheim in der Wasserleitung von Upsala in kolossaler Masse nachgewiesen. Er verunreinigt auch die Wasserleitungen in München, Würzburg und Braunschweig.

---

*) Es muss hier betont werden, dass man aus der Aehnlichkeit der Konidienbildung zweier Pilze nicht auf ihre verwandtschaftlichen Beziehungen schließen darf.

Für Warmblüter ist er nicht pathogen, wohl aber für Frösche. Bei Menschen, die in Gebäuden wohnen, in deren Nähe er in größerer Menge angehäuft ist (Mühlen), erzeugt sein Geruch Kopfweh.

Unter den **Hemibasidien** sind es die Brandpilze, welche nicht nur die Getreidearten schädigen, sondern auch Tiere krank machen können, wenn diese mit Brand befallene Futtermittel verzehren. Bei trächtigen Tieren sollen sie Abort erzeugen. KÖPKE beobachtete bei Rindern nach dem Genuss von mit Ustilago befallenem Futter schwere Vergiftungserscheinungen, Speichelfluss und Lähmungen.

Die Brandpilze sind zwar Parasiten, kommen aber, wie BREFELDS Untersuchungen erwiesen haben, im Hefestadium auch außerhalb des Wirts als echte Saprophyten vor. In der Pflanze kommt es ausschließlich zur Bildung vom Chlamydosporen, außerhalb derselben zu Konidienbildung.

Ustilago carbo verursacht den Flug- oder Staubbrand des Getreides. Er charakterisiert sich durch schwarzes Pulver (Chlamydosporen) in Hafer-, Gerste- und Weizenähren und kommt auch auf vielen Gräsern vor. Die Konidien der Ustilagineen zerfallen direkt nach dem Entstehen, während die fadenförmigen Konidien der Tilletiaarten, welche den Schmier- oder Steinbrand des Getreides (Weizen, Spelz) bedingen, stets zu zwei verbunden bleiben und erst dann sekundäre Konidien abschnüren. Der Schmierbrand zeichnet sich durch seinen, Trimethylamin gleichenden, Geruch aus und verstaubt seine Sporen nicht, weil die Körner nicht wie beim Staubbrand zerfallen.

Gegen Brand schützen sich die Landwirte durch Beizen des Saatguts mit Kupfervitriol und durch Fernhalten der Pflanzen von den Getreidefeldern, welche auch vom Brand befallen werden, bes. Quecken und Wildhafer.

Unter den **Basidiomyceten** müssen wir die Rostpilze etwas genauer besprechen, nicht nur deshalb, weil sie die häufigste Befallungskrankheit unserer Kulturpflanzen bedingen, sondern weil uns ihre Pleomorphie interessiert und wir bei unseren Auseinandersetzungen über die Hautpilze die Kenntnis derselben voraussetzen müssen.

Die Uredineen schmarotzen auf vielen Phanerogamen, seltener auf Gefäßkryptogamen und bringen die befallenen Teile der Pflanzen vorzeitig zum Absterben. Diese Pilze vermehren sich durch Bildung von Konidienlagern und Früchten.

Viele Rostpilzarten machen ihre ganze Entwicklung an derselben Wirtspflanze durch, manche Arten aber bedürfen zu ihrer Ausbildung noch einer anderen. Die ersteren nennt man autöcische, die letzteren heteröcische Uredineen. In früherer Zeit wurden diese zu einer Pilzart gehörigen aber untereinander völlig unähnlichen Fruchtformen, die noch dazu auf zwei im System weit voneinander stehenden Wirtspflanzen parasitieren können, begreiflicher Weise für verschiedene Pilzarten gehalten.

Die bekannteste Art ist Puccina graminis, der Getreiderost. Die Konidienlager dieses Pilzes bilden auf den Getreidearten rotbraune Fleckchen unter der Epidermis, die später durchbrochen wird. Aus dem Mycel entstehen einzellig bleibende Konidienträger mit einzelligen, orangegelben Konidien, meist von birnförmiger Gestalt mit zarter aber deutlicher, getüpfelter Membran. Diese Konidien, welche sehr leicht verstauben und dadurch die enorme Infektiosität des Rostes bewirken, können nicht überwintern und heißen deshalb auch Sommersporen. Man bezeichnete sie früher als besondere Pilzart, nämlich als Uredo.

Die Lager der Teleutosporen oder Wintersporen entstehen später an den Mycelenden mitten unter den Sommersporen. Sie bilden flache, runde oder gestreckte, dunkelbraune bis schwarze Flecken auf den Getreidearten. Die

Teleutosporen sind erst ein-, später zweizellig und mit einer sehr festen, widerstandsfähigen Membran umgeben. Das Auskeimen dieser Sporen erfolgt erst im Frühjahr. Aus dem Keimschlauch entsteht ein kurzes Promycel, von dem seitlich vier mit Sterigmen versehene Konidien abgeschnürt werden. Diese Konidien können bei einigen Rostarten auf der Getreideart, wo sie entstanden sind, weiter entwickelt werden, bei Puccinia graminis aber müssen sie den Wirt wechseln. Sie bedürfen zur Weiterentwicklung des Berberitzenstrauchs. Hier senden sie Keimschläuche durch die Epidermis auf der Unterseite der Blätter aus und bilden durch knäuelartige Verflechtung von Mycelien Konidienfrüchte, die sogen. Aecidien, die früher auch für eine besondere Pilzart gehalten wurden. In diesen werden neue Konidienketten von keulenförmigen Trägern (Hymenium) abgeschnürt. Wenn diese Sporen auf Getreide gelangen, so erzeugen sie wieder Rost. Außer diesen Fruchtformen entstehen noch Pyknidien auf der Oberfläche der Berberitzenblätter, die winzige Konidien abschnüren. Man hielt sie ihrer Kleinheit wegen früher für Spermatien und bezeichnete die Pyknidien deshalb mit dem Namen Spermagonium. Die Keimung dieser Gebilde wurde bisher noch nicht beobachtet.

Mit Rostpilzen befallenes Futter erzeugt nach FRIEDBERGER & FRÖHNER mitunter bei Tieren Hautentzündung am Kopfe (Lippen, Backen, Lidern), Conjunctivitis, Urticaria, Stomatitis, Pharyngitis, Glossitis, Kolik, blutigen Durchfall, Hämaturie, Lähmung und Somnolenz.

Von den übrigen zu den Basidiomyceten gehörigen Pilzen wären noch der Vollständigkeit wegen die im gewöhnlichen Leben Schwämme benannten Bewohner der Wiesen, Laub- und Nadelwälder zu nennen, unter denen sich viele befinden, welche hygienisches oder medizinisches Interesse beanspruchen und endlich der Hausschwamm, der gefürchtete Zerstörer des Holz- und Mauerwerks der Gebäude.

Unter den **Fungi imperfecti** sind es zahlreiche Arten (es giebt deren mehr als Askomyceten), welche entweder saprophytisch oder parasitisch Menschen, Tiere und Pflanzen befallen. Hierher rechnen wir mit BREFELD zunächst trotz ihrer Askenbildung die Saccharomyceten, die an anderer Stelle dieses Lehrbuchs genau besprochen werden, ferner die Torulaarten, welche auf zuckerhaltigen Flüssigkeiten Sprossverbände bilden, die Kahmhautpilze von Bier und Wein, die Monilien, Dematien und Oidien, welche sehr weit in der Natur verbreitet sind und sicher nur Konidienzustände höherer Pilze darstellen, die Hautkrankheiten erzeugenden Pilze wie Favus, Herpes tonsurans und Pityriasis versicolor, den Soor und endlich eine Unmenge verschiedener Arten, welche auf faulen Hölzern, absterbenden, tierischen und pflanzlichen Körpern und als Mistbewohner eine bedeutende biologische Rolle in der Natur spielen.

Litteratur.

[1] DE BARY, Vergleichende Morphologie und Biologie der Pilze, 1884. — [2] BREFELD, Botanische Untersuchungen über Schimmelpilze. 4. Heft: Zur vergleichenden Morphologie der Pilze, S. 161 ff. 1881. Ders. Untersuchungen aus dem Gesammtgebiete der Mykologie, 1884—1891. — [3] EIDAM, Beitrag zur Kenntnis der Gymnoasken. Beitr. zur Biologie der Pflanzen von Cohn, III. Bd., S. 267. 1883. — [4] ENGLER-PRANTL, Die natürlichen Pflanzenfamilien. 1. und 2. Teil. 1900. — [5] FLÜGGE, Die Mikroorganismen, 1883 und 1896; FROSCH, Allgemeine Morphologie der Schimmel- oder Fadenpilze; GOTTSCHLICH, Lebensbedingungen der Mikroorganismen. FROSCH, Systematik der Faden- und Sprosspilze. — [6] FRIEDBERGER & FRÖHNER, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. 1900. — [7] GRAWITZ, Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. Virch. Arch., Bd. 70. 1876. — [8] JÖRGENSEN, Die Mikroorganismen der Gährungsindustrie. Berlin 1898. — [9] KITASATO, Fusisporium

moschatum. C. f. Bakt. 5, 365, 1889. — [10] Kràl, Untersuchungen über Favus. Arch. für Derm. Erg., Heft 1, S. 79, 1891. — [11] Lafar, Technische Mykologie. 2. Abteilung: Eumyceten-Gährungen, 1901 (zum Studium der Physiologie der Pilze besonders geeignet). — [12] Leunis, Synopsis der Pflanzenkunde (Frank). 3. Bd. 1886. — [13] Ludwig, Lehrbuch der niederen Kryptogamen, 1892. — [14] Matruchot & Dassonville, Bull. de la Soc. mycol. de France. 4 mai 1891. — [15] Nägeli, Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infektionskrankheiten und der Gesundheitspflege. München 1877. Ders. Untersuchungen über niedere Pilze, 1882. — [16] Prantl-Pax, Prantl's Lehrbuch der Botanik. Leipzig 1900. — [17] Rosenbach, Ueber die tieferen eiternden Schimmelkrankheiten der Haut und über deren Ursache. Wiesbaden 1894. — [18] Rindfleisch, Virchows Archiv 54, 1871. — [19] Sabouraud, Les trichophyties humaines. Paris 1894. — [20] v. Tavel, Vergleichende Morphologie der Pilze. Jena 1892. Zum Studium der Systematik der Pilze besonders zu empfehlen. — [21] Unna, Vorträge über Trichophytie und Favus. D. M. Z. Nr. 88 und 89, 1897. — [22] Vuillemin, Développement des Azygospores chez les entomophthorées. Congrès de Paris 1900. — [23] Zopf, Die Pilze in morphologischer, physiologischer, biologischer und systematischer Beziehung. Breslau 1890.

Spezieller Teil.

Definition, Ursache der Pathogenität und Einteilungsprinzip der pathogenen Fadenpilze.

Pathogene Fadenpilze nennt man Pilzarten, welche pathogene Wirkung entfalten, wenn günstige Bedingungen zu ihrer Ansiedlung im lebenden Organismus geboten werden. Die Ursachen ihrer Pathogenität sind unbekannt, fest steht nur, dass einige Vertreter dieser Arten bei höheren Temperaturen besser gedeihen, als bei Zimmertemperatur. Sicher ist aber diese höhere Temperatur nicht die einzige Ursache der Pathogenität, da es sowohl Arten giebt, die ihr Temperatur-Optimum bei Blutwärme haben und doch nicht pathogen sind (z. B. Mucor stolonifer), andere bei niederer Temperatur ebenso gut fortkommen wie bei höherer (z. B. die Trichophytiepilze).

Die pathogenen Pilze wirken sowohl mechanisch, indem sie in Gewebe eindringen und durch ihr Wachstum schädigen (durch Zersetzung der Gewebe in Folge von Nahrungsaufnahme, durch Tuberkelbildung und Embolien), als auch chemisch durch Ausscheidung specifischer Giftstoffe (Soor), wodurch sie lokale Veränderungen (Eiterung, Nekrose) setzen, aber auch durch Allgemeinwirkung (Toxine) schädigen können. Der Tod kann sowohl durch die mechanische, als auch durch die chemische Leistung eintreten, in vielen Fällen werden ihn beide Faktoren gemeinsam verschulden.

Repräsentanten pathogener Hyphomyceten finden sich, wie wir sahen, bei den Phykomyceten sowohl wie bei den Mykomyceten, und viele derselben gehören noch in die Klasse der Fungi imperfecti. Es scheint aber, wie schon im allgemeinen Teil angedeutet, nicht angängig, sich bei der Einteilung des Stoffs an das natürliche System zu halten, da wir dann einzelne Arten, die ihrer pathogenen Wirkung nach unbedingt zusammen gehören, weit auseinanderreißen und getrennt behandeln müssten, nur weil sie ihrer inneren Verwandschaft nach einander entfernt stehen. So müssten wir z. B. die Mucoraceen von den Aspergillaceen trennen. Richten wir uns aber nach ihren pathogenen Werken, so werden wir in ungezwungener Weise das Material in drei große Gruppen teilen können.

Die erste Gruppe umfasst die Schimmelpilze im engeren Sinne, die Mucoraceen und die Aspergillaceen.

Die zweite die Soor-Pilzgruppe.

Die dritte die Hautpilze.

Geschichtliche Uebersicht.

Die ersten Angaben über Schimmelvegetation am menschlichen Körper stammen von Horn[14] und Degener[6] 1736, welche an gangränösen Stellen des Fußes und auf Vesicatorstellen Schimmelpilze auftreten sahen. Bei einer Zusammenstellung, die Heusinger[13] 1826 von diesen und einigen anderen Arbeiten giebt, erwähnt er eine Schimmelbildung auf noch sehr frischen Schorfen von Tinea und empfiehlt diese der Aufmerksamkeit der Botaniker. Indes blieb der Hinweis unbeachtet.

Folgenschwerer ist der Befund des Italieners Bassi[1], der im Jahre 1837 den Beweis lieferte, dass die Muskardine s. S. 536 oder Calcino genannte tödliche Erkrankung der Seidenraupen durch einen Botrytispilz hervorgerufen wird. Durch diese Arbeit wurde nämlich I. L. Schönlein[22], Prof. der Med. in Berlin, angeregt, die ansteckenden Hautkrankheiten der Menschen auf Pilze zu untersuchen, mit dem Resultate, dass er 1839 den Erreger des Favuspilzes fand und als Ursache der Erkrankung erklärte. Achorion Schönleinii ist somit der zuerst als wirkliche Ursache einer menschlichen Erkrankung gefundene Fadenpilz. (Nähere geschichtliche Angaben über Favus und die anderen Fadenpilze der Haut siehe S. 599). Beinahe gleichzeitig fällt die Entdeckung des Soorerregers durch Langenbeck[16] und Berg[4]. In den bisherigen Forschungen handelte es sich nur um lokalisierte Erkrankungen einzelner Gewebe, einen Uebergang zu den allgemeinen Erkrankungen durch Fadenpilze dürfen wir in der Veröffentlichung Zenkers[25] 1861 erblicken, der bei der Sektion eines Mannes konstatierte, dass der auf der Mundschleimhaut primär angesiedelt gewesene Soor Metastasen im Gehirn in Form von multiplen Abszessen hervorgerufen hatte. Diese Beobachtung konnte mit den damaligen Anschauungen der Botaniker nicht in Einklang gebracht werden, nach denen zur Keimung der Pilzsporen freier Sauerstoff unbedingt nötig sei, der in den mit der Außenluft nicht kommunizierenden Geweben sich nur in minimaler Menge vorfinde. Indes brachten die Experimentalstudien Grohes[10] 1870 den Beweis für die Unhaltbarkeit dieser Anschauung. Grohe konnte durch Injektion von Schimmelsporen, die bei höheren Temperaturen gezüchtet waren, in die Venen von Kaninchen Verschimmelungen innerer Organe regelmäßig hervorrufen. Die Nachprüfung dieser Versuche durch Grawitz[9] gab zunächst ein negatives Resultat, positiv wurde es erst, als er Sporen zur Injektion benutzte, die gleichfalls bei höheren Temperaturen gezüchtet worden waren in der Absicht, die gewöhnlichen Schimmelpilze durch Anpassung an Verhältnisse, die dem tierischen Nährboden entsprachen, zu pathogenen umzuzüchten. Dass es sich nicht um Umzüchtung, sondern um Gemenge banaler und pathogener Schimmelpilzsporen bei den positiven Versuchen Grawitz gehandelt hatte, wurde durch die Arbeiten Gaffkys & Kochs eruiert. Den Ausbau der neuen Lehre verdanken wir vor allem den vortrefflichen Arbeiten Lichtheims[18] und Baumgartens[2] (R. Müller[3]) 1882. In der Folgezeit bestätigten mehrere Forscher die Richtigkeit dieser Anschauungen, so Leber[17], Kaufmann[15] u. s. w. oder bereicherten sie durch Entdeckung neuer pathogener Arten, so Lindt[19], Siebenmann[23], Eidam[7], Harz & Bezold[12].

Während in der früheren Zeit den Schimmelansiedelungen auf dem menschlichen Körper mehr eine sekundäre Bedeutung beigelegt wurde, machen es

neuere Arbeiten sehr wahrscheinlich, dass sie in der Mehrzahl der Fälle eine primäre Rolle spielen. In dieser Beziehung sind die Arbeiten der Franzosen über Pseudotuberculosis aspergillina erwähnenswert (CHANTEMESSE[5], POTAIN[20], RÉNON[21]), auch die Mitteilungen und sehr gründlichen Arbeiten von KOHN, PODAK, KOCKEL (s. S. 565) und die außerordentlich glänzende Experimentalstudie von SAXER und ihre kritische Würdigung durch STICKER.

Litteratur.

1 BASSI, Del mal del segno, calcinaccio o moscardino, 1837. — 2 BAUMGARTEN, Ueber pathogene pflanzliche Mikroorganismen. D. M. Z., Nr. 14, 15, 16, 1884. Lehrbuch der pathologischen Mykologie, 1890. — 3 BAUMGARTEN & MÜLLER, Mitteilungen über Versuche über accomodative Züchtung von Schimmelpilzen. Sitzungsber. der Königsb. med. Gesellsch. v. 9./1. 1882. — 4 BERG, De la structure anatomico-microscopique du muguet. Clin. d. hôp., 1842. — 5 CHANTEMESSE, Sur une tuberculose mycosique. Intern. med. Congress, Abt. III, pag. 51, 1890. — 6 DEGENER, Ann. phys. méd. Vratisl. Tent. 28, pag. 643. Cit. nach Virchov. — 7 EIDAM, Beitr. zur Biologie der Pflanzen. v. Cohn. Bd. 3, H. 3. — 8 GAFFKY, Mitt. aus dem Kais. Gesundh.-Amt, 1881. Berl. klin. Wochenschr., 1881. — 9 GRAWITZ, Ueber Schimmelvegetationen im thierischen Organismus. Virch. Arch. Bd. 81. — 10 GROHE (Block, Berl. klin. Wochenschr., 1870, Nr. 1. Greifswalder Diss., 1870. — 11 GRUBY, Compt. rend. 1842, pag. 634, und 1844, pag. 585. — 12 HARZ & BEZOLD, cit. bei Siebenmann, 1888. — 13 HEUSINGER, Ueber die Entstehung niederer vegetabilischer Organismen auf lebenden tierischen Körpern, 1826, cit. bei Virchow. — 14 HORN, De situ correptis partibus corp. hum. viv., 1739, cit. bei Virchow. — 15 KAUFMANN, Recherches sur l'infection produite par l'Aspergillus glaucus. Lyon médical, 1882, Tome 39. — 16 LANGENBECK, Frorieps Notizen, 1839, cit. nach Eulenb. Realencycl. »Soor«. — 17 LEBER, Ueber die Wachstumsbedingungen der Schimmelpilze im menschlichen und tierischen Körper. Berl. klin. Wochenschr., 1882, Nr. 11. — 18 LICHTHEIM, Ueber pathogene Schimmelpilze. Berl. klin. Wochenschr., 1882, Nr. 9 u. 10. Ueber pathogene Mucorineen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, Heft 2. — 19 LINDT, Mitteilungen über einige neue pathogene Schimmelpilze. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm., 1886, Bd. 21, 1. — 20 POTAIN, Un cas de tuberculose aspergillaire. L'Union médicale, 1891. — 21 RÉNON, Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme. Paris 1897. Sehr vollständige Litteraturangaben. — 22 SCHÖNLEIN, Zur Pathologie der Impetigines. Müllers Archiv, 1839. — 23 SIEBENMANN, Die Fadenpilze und ihre Beziehungen zur Otomycosis aspergillina, 1883. Neue Beiträge u. s. w. zur Otomycose, 1888. — 24 VIRCHOW, Beiträge zur Lehre von den bei Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virch. Archiv, 1856, Bd. 9. — 25 ZENKER, Ber. d. Ges. f. Nat. u. Heilk. Dresden 1861/62, cit. nach Baumgarten.

1. Gruppe. Die pathogenen Schimmelpilze.

Allgemeines.

Die durch diese Pilze erzeugten Krankheiten sind, im Verhältnis zu der großen Verbreitung der pathogenen Arten, bei Menschen recht selten. Ueber die Verbreitung des Aspergillus fumigatus in den verschiedenen Ländern haben SIEBENMANN und RÉNON Untersuchungen gemacht. Ersterer ermittelte aus der Otomykosen-Litteratur, dass die pathogenen Arten in allen Ländern Europas und in Amerika vorkommen. RÉNON fand sie in den verschiedenen Ländern verschieden häufig und nach der Jahreszeit wechselnd. Auch in Indien sind Ohrmykosen eine sehr häufige Krankheit. (HATCH & ROW[3]). Die gewöhnlichen pathogenen Schimmelpilze sind bei uns jedenfalls fast ebenso stark verbreitet wie die banalen Schimmelpilze und fehlen in keinem bewohnten Raum. Es genügt, ein Stück frisch gebackenes Schwarzbrot kurze Zeit an die Luft zu legen, dann unter eine Glasglocke, die mit Fließpapier austapeziert und luftdicht verschlossen wird, zu bringen, um

nach kurzer Zeit bei geeigneter Modifikation der Wärmeregulierung eine ganze Anzahl von pathogenen Schimmelpilzen zu erhalten. Will man Mucorarten erhalten, so nimmt man besser Weißbrot (SIEBENMANN).

Die Lebens- und Absterbebedingungen der pathogenen Arten sind dieselben, wie die der banalen, mit Ausnahme der höheren Wärme, welcher viele pathogene Arten zu ihrer ungestörten Entwicklung bedürfen. Bei der Optimaltemperatur wachsen sie mit kaum glaublicher Schnelligkeit. Aspergillus fumigatus bei 37° C. bildet in einer Nacht Rasen von 2 cm Durchmesser auf Maltoseagar! (Tafel VII, Fig. 180.)

Die Virulenz der Sporen lässt sich nicht durch Variation der Lebensbedingungen oder Einwirkung von Chemikalien, Hitze u. s. w. auf dieselben abschwächen (FRÄNKEL[2], ZIEGENHORN[10]). Präventivimpfungen der verschiedensten Art sind gleichfalls erfolglos (RÉNON). Toxine scheinen beim Wachstum dieser Arten überhaupt nicht gebildet zu werden*). LUCET[5] behauptet zwar, fiebererregende Substanzen beim Wachstum des Aspergillus fumigatus gefunden zu haben. aber diese Mykosen verlaufen durchweg fieberlos.

Es handelt sich bei Menschen am häufigsten um Erkrankungen des äußeren oder inneren Ohrs (Otomykosen oder Syringomykosen), sodann um Bronchopneumonomykosen, viel seltener um Affektionen der Nase und des Nasenrachenraums, der Cornea und nur ganz ausnahmsweise um Allgemeinerkrankung (Fall PALTAUFS[6]).

Von Tieren erkranken sehr häufig Vögel an Verschimmelungen der Luftsäcke und der Bronchien, seltener die Säugetiere an derartigen Affektionen. Es lässt sich aber bei diesen und auch bei den Vögeln durch Einbringen von Sporen pathogener Schimmelpilzarten in die Venen, in die Lunge oder die Bauchhöhle eine typische Allgemeinerkrankung, die spontan noch nicht bei Tieren beobachtet wurde, hervorrufen. Bei Anwendung hochvirulenter Arten (Mucor corymbifer), oder bei der nötigen Sporenmenge weniger pathogener Species, lässt sich mit Sicherheit schon kurze Zeit nach der Infektion der Tod der Versuchstiere erwarten.

Wie die Zerstörung der Sporen im Körper in Fällen erfolgt, wo Heilung nach der Injektion eintritt, darüber steht ebensowenig Positives fest, wie über die eigentliche Todesursache der mit Sporen geimpften Tiere. Die Ansicht RIBBERTS nämlich, dass die Phagocyten die Zerstörung der Sporen bewirken, scheint mir durch BAUMGARTENS Kritik widerlegt, der auf die Machtlosigkeit der Leukocytenwälle gegenüber den Aspergilluswucherungen bei der Kerato- und Nephromycosis hinweist. Der wesentliche Grund für das Absterben der Keimlinge liegt nach BAUMGARTEN vielmehr in der relativen Ungunst der Lebens- und Entwicklungsbedingungen der Keime im Innern des Körpers (Mangel an freiem Sauerstoff, alkalische Reaktion, mechanische Widerstände). Sicher ist auch, dass die normalen Schleimhäute auch in den stets auf ihnen befindlichen zahlreichen Bakterien ungemein kräftige Hilfstruppen gegen fadenpilzliche Eindringlinge besitzen. Wir kennen kaum ein natürliches Mittel, das so prompt das Wachstum dieser Schimmelpilze in der Kultur verzögert, wie die zufällige Verunreinigung mit Spaltpilzen. Wahrscheinlich handelt es sich auch bei den pathogenen Schimmelpilzen um ähnliche Verhältnisse, wie ich sie bei meinen Studien der Hautpilze kennen gelernt habe: Von den vielen Millionen Sporen,

---

* Indessen möge hier darauf aufmerksam gemacht werden, dass durch einen pathogenen Schimmelpilz, den Aspergillus niger, nach RAULIN[9] Rhodanwasserstoffsäure produziert wird. Rhodannatron steigert nach PASCHKIS[7] die Reflexerregbarkeit, macht Krämpfe und Blutdrucksteigerung. Der Harn und Speichel des Menschen enthält bekanntlich Rhodankalium (KOBERT[4], S. 521, 1893).

welche in den künstlichen Kulturen vorhanden sind, und die man zur Einimpfung verwendet, keimen nur ganz wenige auf der tierischen Haut aus, die anderen gehen zu Grunde.

Die eigentliche Ursache des Todes bei den Versuchstieren wird verschieden gedeutet, die meisten Forscher glauben, dass die Unmenge der Entzündungsherde, die sich in lebenswichtigen Organen gebildet haben, die Schuld daran trägt. Sticker (s. S. 565) wirft die Frage auf, ob in der starken Kohlensäurebildung, die bei der Entwicklung der Schimmelpilze entsteht, die deletäre Wirkung des Schimmels auf die Warmblüter zu suchen sei, andere glauben, dass dabei eine Fermentwirkung eine Rolle spielt (Bourquelot & Hérissey [1]).

An den Erkrankungen beteiligen sich selten die Mucorineen, häufig die Aspergillusarten.

Wir kennen bis jetzt folgende Arten pathogener Schimmelpilze:

a) Zu den Mucoraceen gehörend

1. Mucor corymbifer,
   » rhizopodiformis,
   » ramosus,
   » pusillus,
   » septatus,
   » conoides (racemosus).

b) Zu den Aspergilleen gehörend:

1. Aspergillus fumigatus,
2. » flavus,
3. » niger (nigricans),
4. » nidulans,
5. » subfuscus,
6. Eurotium malignum.

Zu den Fungis imperfectis gehörend und zwar zu den Mucedineen (Hyalosporae), Verticillium und Botrytis.

a) Mucoraceen.

Die Mucorineen gehören, wie wir S. 528 sahen, zu den Phykomyceten und zwar in die Klasse der Zygomyceten. Das Mycel dieser Pilze ist bis zur Fruchtbildung einzellig (Fig. 1), reich verzweigt und bildet bei einzelnen Arten kurze Haustorien, die dazu bestimmt sind, in die Wirtspflanze (meist selbst Pilze) einzudringen. Einzelne Arten bilden sehr charakteristisches Luftmycel. Alte Mycelien erscheinen häufig septiert, auch kommen echte Chlamydosporenbildung und bei in zuckerhaltigen Flüssigkeiten untergetauchten Mycelien Sprossverbände vor. (Fig. 14.) Involutionsformen sehr häufig! Ungeschlechtliche Sporenbildung entsteht auf Sporangien (Fig. 14, 2), die auf einfachen oder verzweigten Trägern sitzen. (Fig. 14, 1.) Die Bildung geschieht folgendermaßen: Zuerst Septierung der kugelig angeschwollenen Fruchthyphe (das spätere Sporangium), Hervorwölbung dieser Scheidewand in die kugelige Anschwellung, die nun Columella heißt (die Basis des späteren Sporangiums). Aus dem vorhandenen Protoplasma findet dann die Bildung der Sporen durch simultane Teilung statt. Es bleibt bei einigen Arten, da nicht alles Protoplasma verbraucht wird, eine quellbare Zwischensubstanz zurück. Sporangien ohne Columella nennt man Sporangiolen. Wenn die Sporen reif sind, so genügt ein kleiner äußerer Anlass, z. B. Benässung, um die Sporangienhülle zu sprengen und die Sporen in Freiheit zu setzen. Es werden dann noch bei einigen Arten echte Konidien oder auch Konidienketten gebildet.

Die geschlechtliche Sporenbildung findet bei Luftzutritt statt, gewöhnlich am Luftmycel; es wachsen sich zwei Myceläste, die kolbenähnlich anschwellen, entgegen, und verwachsen nach der Septierung. Die verwachsenden Enden heißen Gameten. (S. Fig. 17.)

Die ohne Kopulation also an einem Mycelaste entstehenden Sporen, die sonst einer Zygospore ähnlich sind, nennt man Azygosporen (Fig. 17).

Physiologisch wichtig ist die Fähigkeit mancher Mucorarten, Alkohol erzeugende Hefen zu bilden.

Es giebt ungefähr 130 Arten. Viele Arten sind über die ganze Erde gleichmäßig verbreitet. Der gewöhnlichste und verbreitetste aller Mucorineen ist der Mucor mucedo.

Mucor mucedo. (Fig. 17.) Er bildet seidenartige weiße Rasen, die später bräunlich werden. Auf Mist und vielen anderen stickstoffreichen Nährmitteln.



Fig. 18. Mucor stolonifer mit Rhizoiden. Zeiss, A., Oc. 2.

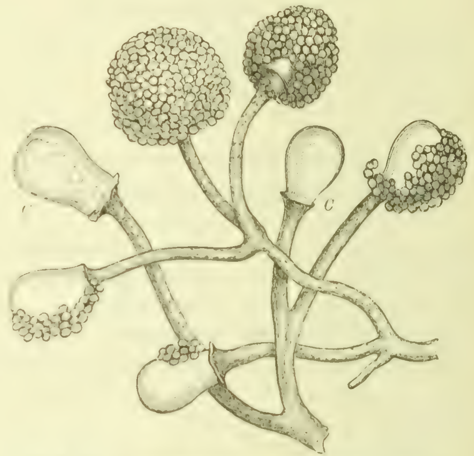


Fig. 19. Mucor rhizopodiformis, nach Sprengung der Sporangienmembran. Die Columella *C* ist deutlich sichtbar, ebenso die Ansatzstelle der Sporangienmembran. Nach Lichtheim. Zeiss, E., Oc. 2.

Geringes Luftmycel. Sporangiumträger meist einfach aufrecht, 10 cm lang. Sporangien rund, Columella oval, Farbe zuerst braun dann schwarz, mit Krystallen besetzt. Sporen oval 7—10 μ lang, 4—6 μ breit. Runde Zygosporen entstehen im Substrat. 90—200 μ breit. Epispor schwarz, warzig. Fruchtträger bilden mitunter Sporangiolen. Nicht pathogen.

Mucor racemosus (s. Fig. 14) bildet im Mycel reichlich Chlamydosporen, die auskeimen können. Sporen 5—8 μ lang, 4—5 μ breit, rundlich. Zartere Verhältnisse, wie bei Mucor mucedo, kommt häufig auf Mist und faulen Pflanzenteilen vor. Pathogen für Vögel.

(Rhizopus) Mucor stolonifer, Mycel bogenförmig sich erhebend. Wo der Bogen den Nährboden berührt, entstehen feine Mycelhaare. Sporen rund, 10—15 μ lang, 11 μ breit. Sporangien schwarz, Zygosporen braun. Azygosporen. Der Pilz verursacht Alkoholgärung. Nicht pathogen. (Fig. 18).

Mucor rhizopodiformis (Lichtheim). Sehr weit verbreitete pathogene Art auf angefeuchtetem Weißbrot in Begleitung anderer pathogener Schimmelpilze bei 37° C. gefunden. Er bildet weiße, später mausgraue, seidenartige,

flaumige Rasen. Er zeichnet sich durch die Kleinheit aller seiner Verhältnisse von den übrigen Mucorineen aus. Das Mycel ist kriechend. Wie bei Mucor

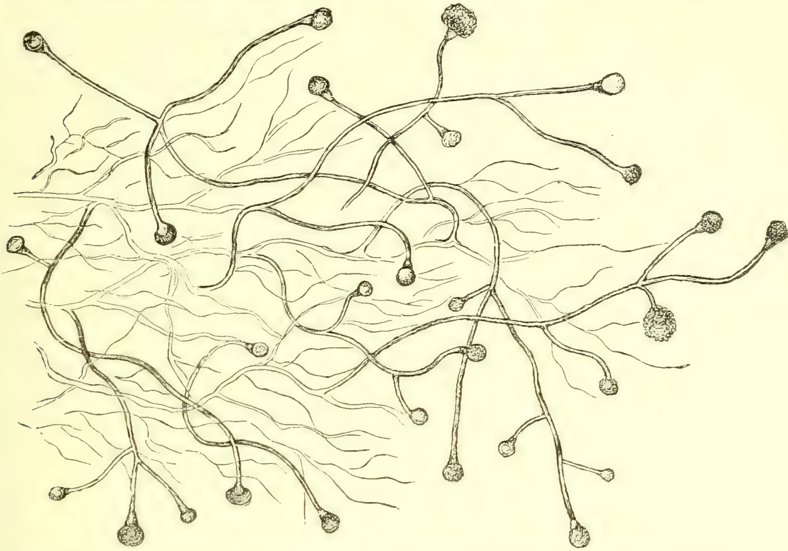


Fig. 20a. Mucor corymbifer. Nach LICHTHEIM. ZEISS, C., Oc. 4.

stolonifer steigen auch hier bräunliche Myceläste bogenförmig auf und senken sich wieder auf das Substrat und laufen an diesem hin (s. Fig. 9). An der Berührungsstelle abwärts kurze verzweigte Würzelchen mit geraden spitzigen Aesten, aufwärts Sporangienträger entwickelnd. Sporangienträger einzeln oder büschelförmig; kurz (120 μ bis 1,8 mm), bräunlich. Sporen 5—6 μ. Sporangien kugelig (66 μ bis 1,5 mm), wenn reif schwarz mit undurchsichtiger in Wasser rückstandlos löslicher Membran. Columella bräunlich, 50—75 μ breit, nach der Basis verjüngt, gegen den Träger abgestutzt, so dass dieser sich von ihr durch eine flache Breite, Apophyse, scharf abgrenzt (Fig. 19). Sporen farblos kugelig, platt 5—6 μ. Zygosporen nicht beobachtet.

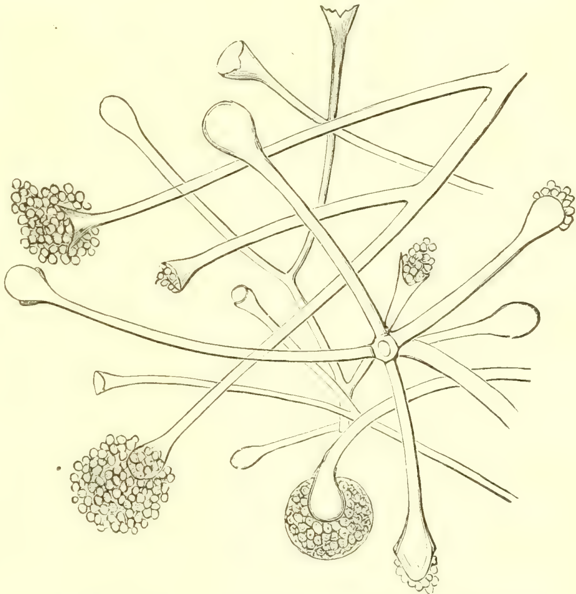


Fig. 20b. Mucor corymbifer. Nach LICHTHEIM. ZEISS, E., Oc. 5.

Mucor Corymbifer (LICHTHEIM). Viel seltener als der vorher beschriebene, von LICHTHEIM zufällig auf einer Brotinfusgelatine gefunden. Alle Verhält-

nisse des Pilzes sind noch viel kleiner als bei der vorigen Art und äußerst zierlich. Lockeres krauseres Mycel, als das des rhizopodiformis, schneeweiß, später hellgrau, kriecht wenig, sondern bleibt mehr auf den Impfstrich beschränkt, wächst auch aufrecht in die Luft. Sporangienträger nicht aufsteigend, sondern lang hingestreckt, doldentraubenförmig verzweigt, an der Spitze bis 12 gestielte Sporangien doldenförmig ausstrahlend (Fig. 20*a*). Unter den Endkolben noch kleinere zwergartige Sporangien, traubenartig entwickelt. Sporen 2 bis 3 μ. Sporangien farblos, birnenförmig verjüngt, scharf von Träger abgesetzt, von sehr verschiedener Größe, 10—70 μ. Sporangiummembran durchsichtig. Columella durch die massenhaft vorhandenen Sporen verdeckt, erst nach Ausstreuung derselben sichtbar und zu einer am Grunde kreiselförmig nach dem Scheitel gewölbten und kegelförmigen, manchmal warzigen Keule auswachsend (Fig. 20*b*). Sporen farblos, 3 μ lang, 2 μ breit. Zygosporen nicht beobachtet. Sehr pathogen auch im Ohr gefunden.



Fig. 21. Mucor pusillus. Sporangienbildung, Membran mit Stacheln besetzt. Nach LINDT. LEITZ, IV, Oc. 2.

Mucor pusillus (LINDT). Zufällig gefundener und genau beschriebener pathogener Pilz. Erst schneeweißes, dann mausgraues kriechendes Mycel, sehr niedrig, samtartig, Luftmycel sehr gering. Meist einfach verzweigte, 1 mm hohe Sporangienträger. Sporangien schwarz, kugelig mit stacheliger Membran 60 bis 80 μ. Columella eiförmig bis kugelig scharf geradlinig abgesetzt, Farbe hellbraun. Breite 50 μ. Höhe 60 μ. Sporen sehr klein, 3—3½ μ, rund, farblos. Gedeiht nur bei höheren Temperaturen, untere Grenze 24—25° C. Maximum zwischen 50 und 58° C. Optimum bei 45° C. (Fig. 21).



Fig. 22. Mucor ramosus. Reife Sporagien, runde Columella. Nach LINDT. LEITZ. VII, Oc. 1.

Mucor ramosus (LINDT). Herkunft wie beim vorigen. Ueppiges Luftmycel überwächst schnell den Impfstrich. Sporangienträger 5—15 μ breit,

sowohl von dem Bodenmycel wie von den Lufthyphen sich abzweigend. Anfangs unverzweigt werden sie rasch lang, 1—2 cm, bleiben aber bogenförmig gekrümmt und verzweigen sich dann sehr stark, sympodial oder doldentraubenförmig. Sporangien 70 μ, schwärzlich, Membran durchsichtig (Fig. 22, umstehend). Luftmycel führt auch Sporangiolen. Columella rund oder abgestutzt, Sporen farblos, mit zarter glatter Membran, oval, 3—4 μ breit, 5—6 μ lang. Zeigt in allem eine große Aehnlichkeit mit Mucor corymbifer, mit Ausnahme der Sporen. Sehr pathogen für Kaninchen. Tötet diese Tiere nach 36—60 Stunden.

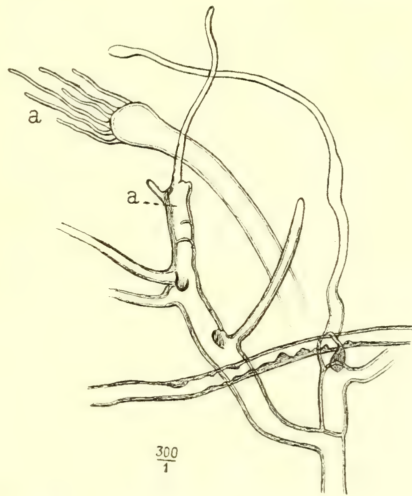


Fig. 23a. Mycelien mit Wandverdickung, bei a = Rhizoiden.
Mucor septatus. Nach SIEBENMANN.

Mucor septatus (SIEBENMANN) hat Aehnlichkeit mit M. rhizopodiformis, aber blassgelbbräunliche, kugelige Sporangien, kleine farblose Columella, die nach Verlust der Sporangien weiter wächst und sich bräunt, septierte Sporangienträger, wonach er benannt ist, und viel kleinere Sporen 2,5— μ. Er wurde mehrmals im Ohr gefunden (Fig. 23).

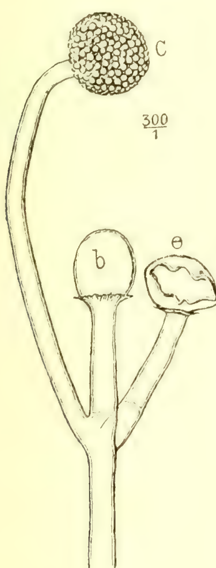


Fig. 23b. C Sporangium mit Sporen gefüllt. b u. e verschiedene Stadien der Columella nach Entleerung der Sporen. Am Mycel sind die Septen deutlich zu sehen.

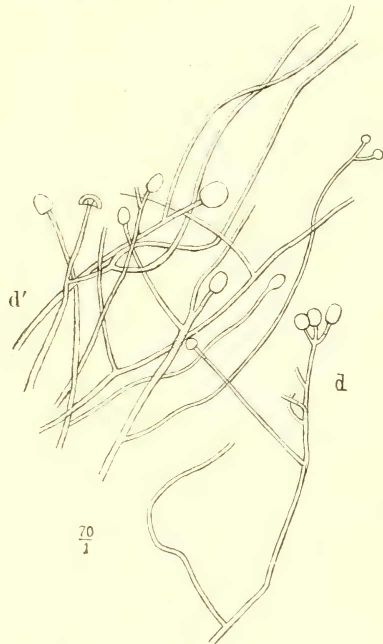


Fig. 23c. Zeigt die Anordung (d) des Thallus, bei d' schirmartig umgeklappte Columella.

Mucor septatus. Nach SIEBENMANN.

Zweifelhafte Arten.

Mucor niger? von Ciaglinski & Hewelke (s. S. 570) von der sogen. schwarzen Zunge isoliert. Wächst nur bei niederen Temperaturgraden.

Mucor conoides ist wahrscheinlich mit M. racemosus identisch. Bei Vögeln von Bollinger gefunden.

b) Eurotium- und Euaspergillusarten.

Diese Pilze rechnet man zu den Perisporiaceen. Die Asci werden bei den **Eurotiumarten** aus schraubenartig gewundenen Hyphen gebildet, welche von unter diesen Schrauben heraussprießenden Mycelfäden dicht umsponnen werden (s. Fig. 16 *f*, *S* u. *T*). Es entsteht in der Folge ein fester Körper, das sogenannte Perithecium, aus Scheinparenchym zusammengesetzt, in dem sich die achtsporigen Asken ausbilden (s. Fig. 16 *A*). Bei der reifen Frucht sind die Scheinparenchymzellen aufgelöst, so dass nach Platzen der Wand die Sporen frei werden. Diese Fruchtbildung ist die seltene, die Konidienform dagegen die häufige und oft allein vorkommende: Aus dem Mycelrasen erheben sich einzelne ihr Spitzenwachstum einstellende Fruchthyphen, die dann kolbenförmig anschwellen (s. Fig. 16 *c*). Um das Köpfchen herum entstehen morgensternförmig angeordnete flaschenartige Sterigmen, die die Konidien in Ketten abschnüren. Diese Fruchtform wurde früher für eine selbständige Pflanzenart betrachtet und als Aspergillusschimmel bezeichnet.

Euaspergillus bildet statt der Perithecien Sklerotien, Ludwig S. 256. 1892. Im Gegensatz zu Euaspergillus bezeichnet man mit Aspergillus Konidienträger von Aspergillusform mit unbekannter Zugehörigkeit. Sehr wichtig ist, dass derartige Konidienträger nicht unbedingt zu den Askomyceten zu gehören brauchen. Der Basidiomycet Heterobasidium annosum (Rotfäule der Nadelhölzer erzeugend) hat auch Aspergilluskonidienträger (Ludwig S. 257).

Von physiologischen Eigenschaften sind hervorzuheben: Invertinbildung, Diastasebildung, Alkoholgärung und Spaltung des Tannins in Gallussäure und Glykose (Zopf S. 443).

Es ist wichtig, auch die häufigsten nichtpathogenen Arten dieser Pflanzengattung zu kennen, weil sie als gewöhnlichste Verunreinigung, viel häufiger noch, als die Mucorarten, in den künstlichen Kulturen vorzukommen pflegen.

Eurotium, Aspergillus glaucus de Bary, Aspergillus herbariorum. Auf zuckerhaltigen Früchten, feuchtem Brot u. s. w. Sehr häufiger, allgemein verbreiteter Schimmelpilz. Konidienträger 1 mm aufrecht am oberen Ende kugelig angeschwollen (20—40 mikra) mit dichtstehenden, unverzweigten Sterigmen versehen, welche ellipsoïdische Konidien (9—15 mikra im Durchmesser) in Ketten abschnüren. Membran derselben schmutzigbraun, fein warzig, Konidienrasen grau- bis olivengrün. Askosporen 8—10 mikra Durchmesser, 15—17 mikra hoch. Perithecien schwefelgelb mit einschichtiger Wandung 79—90 mikra. Nicht pathogen. (S. Fig. 16).

Aspergillus repens, ähnlich wie der vorige, auf denselben Substraten, alle Reproduktionsorgane aber kleiner. Konidien 7—9 mikra Durchmesser. Nicht pathogen.

Eurotium malignum Lindt. Konidienrasen blaugrün. Konidienträger kurz, Anschwellung birnförmig 22—24 μ. Unverzweigte Sterigmen. Konidien 3—4 μ. Perithecien 40—60 μ. Askosporen 6—8 μ. Gedeiht gut bei höheren Temperaturen. Von Lindt im menschlichen Gehörgang gefunden.

Aspergillus nidulans. Sterigmatocystis nidulans Eidam. Chlorgrüner Konidienrasen (Asperg. fumigatus blaugrün, A. flavescens gelbgrün). Später auftretendes Luftmycel, oft rosa. Zufällig gefunden auf Hummelnestern. Konidienträger 0,6—0,8 mm, Breite 8—10 mikra, farblos, unverzweigt, werden später

braunrötlich und verzweigt. Fig. 24. Auf einer keulenartigen, später mehr dreieckig rundlichen Anschwellung sitzen verzweigte Sterigmen, bestehend aus einer basalen Zelle mit zwei und mehr Zweigen, jeder dieser Zweige schnürt 20—30 Konidien in Reihen ab, medusenartiges Aussehen, oder Cylinder bildend (Fig. 24).

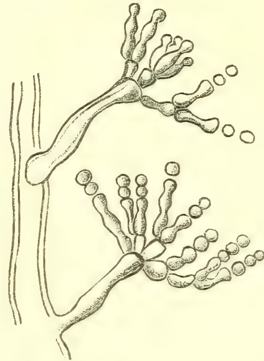


Fig. 24. Aspergillus nidulans. auch Sterigmatocystis nidulans genannt, wegen seiner verzweigten Sterigmen. Nach EIDAM.

Der Pilz bildet einen braunroten Farbstoff, stecknadelkopfgroße, gelbliche Perithecien im Pilzrasen (0,2—0,3 mm Durchmesser) mit 8 Askosporen. Die Anlage erfolgt schon nach 4—5 Tagen bei Körpertemperatur.

Am zweiten Tag erste Krankheitserscheinungen, Zwangsbewegungen nicht bemerkbar, wie bei Aspergillus fumigatus 60 Stunden nach der Impfung Tod. Nieren aufs Doppelte vergrößert, mit kleinen weißen Pünktchen durchsetzt und streifenförmige Herde. Alles meist nur in der Rinde.

Herzmuskel mit Herden durchsetzt, ebenso Diaphragma. Milz, Leber frei. Darm gesund, Psoas einzelne Herde. Manchmal Herde in der Leber und im Peritoneum.

Nur eine große Zahl von Sporen wirkt letal (Eidam) (LINDT).

Aspergillus fumigatus. Sehr verbreitet. Bildet dem gewöhnlichen Penicillium sehr ähnliche, bläuliche, später graugrüne Mycellager, mit körniger Oberfläche (Taf. VII, Fig. 180). Konidienträger kurz, keulenförmig, Durchmesser 5—6 μ unten, 8—10 μ oben. Sterigmen unverzweigt, 6—15 μ lang, dichtge-

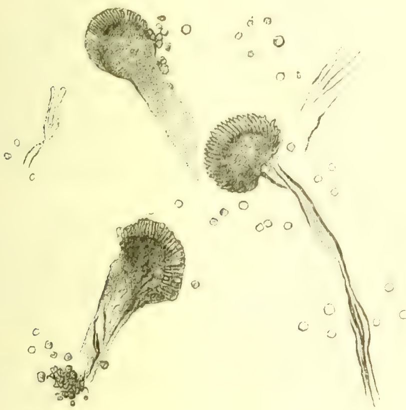


Fig. 25. Aspergillus fumigatus. Aus der Papageilunge.

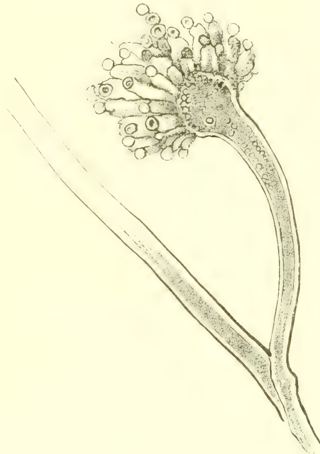


Fig. 26. Aspergillus flavus.

ZEISS, DD., Oc. 4.

drängt. Fig. 25. Konidien rund, farblos 2,5—3,0 μ. Sämtliche Teile des Konidienträgers werden später bräunlich bis dunkelgraugrün. Es kommen auch geteilte Konidienträger vor von kleineren Dimensionen. Perithecien von BEHRENS. Sklerotien von OLSEN beschrieben. Häufigste pathogene Art unter den Aspergillaceen. Spielt auch eine Rolle bei der Erwärmung des Heus und der keimenden Gerste, die er auf über 60° C. bringen kann.

Aspergillus flavus bildet goldgelbe Rasen mit schwefelgelben grünlichen und braunen Nuancen. Konidienträger 0,4 cm lang, 7—10 μ dick. Fruchtköpfchen gelb, auf trocknem Boden schwefelgelb, auf feuchtem olivengrün, im Alter braun (SIEBENMANN S. 5). Konidien rund, schwefelgelb-braun, warzig. Durchmesser 5—7 μ. Häufige pathogene Art. (Fig. 26.)

Aspergillus niger, Sterigmatocystis antacustica CRAMER, Aspergillus nigricans etc., bildet chokoladebraune Rasen. Konidienträger 8 mm lang mit dicker Wand. Blase kugelig, 75 μ Durchmesser. Sterigmen 20—100 μ lang, braun, aus einander gespreizt (Sterigmatocystis). Konidien rund, braun bis schwarz, glatt oder warzig, 3,5—5 μ Durchmesser. Konidien keimen in situ Fäden, pathogen. Wächst noch bei 40°.

Aspergillus subfuscus. OLSEN-GADE. Olivengelbe, ins Schwarze spielende Farbe der reifen Rasen. Gedeiht auch bei niederer Temperatur. Aspergillus fumigatus sehr ähnlich, etwas weniger bösartig als dieser und flavus. Von weiteren nicht pathogenen Aspergillusarten sind bemerkenswert, der weiße Sporen und Fruchthyphen bildende A. candidus, der auf Vogelkot vorkommende A. sulfureus mit gelben Sporenköpfchen und sekundären Sterigmen, der anfangs fleischfarbige später ockergelbe verzweigte Sterigmen besitzende Sterigmatocystis ochraceus, der bei der Bereitung des Reisweins benutzte Aspergillus oryzae und der stärke- und celluloseartige Stoffe verzuckernde mit starkem Peptonisierungsvermögen ausgerüstete Aspergillus WENTII-WEHMER. Er kommt spontan auf Sojabohnen vor und wird zur Bereitung der Sojasaucen u. s. w. verwandt.

c) Penicillium.

Penicillium crustaceum (glaucum) gehört, wie die soeben besprochenen Aspergillaceen gleichfalls zu den Perisporiaceen. Er ist der häufigste Schimmelpilz und auch die weitaus gewöhnlichste Verunreinigung unserer Kulturen.

Die Ascusfrüchte erscheinen nur sehr selten, gewöhnlich auf Brod im Herbst, und gleichen in ihrer Entwicklung dem Eurotium. Die Schraube beteiligt sich aber mit an der Bildung der Fruchtkörper durch Sprossung. Die Konidienträger sind aufrecht, gegliedert, oben pinselförmig verzweigt. Am Ende dieser Aeste befinden sich flaschenförmige Sterigmen, die in Ketten die Konidien (2—3 μ) abschnüren. (S. Fig. 2 B.) Es tritt auch Coremiumbildung durch Zusammenlagerung mehrerer Konidienträger ein.

Der Pilz erzeugt anfangs schneeweiße flockige, dann von der Mitte aus blaugrünlich werdende Schimmelrasen. Er wächst auch bei niederen Temperaturen. Er spielt in der Natur als Hauptverwesungserreger eine große Rolle. Bei der Roquefortkäsebereitung wird er als Gärungserreger verwandt. Man kennt bis jetzt erst eine pathogene Art.

Penicillium minimum. SIEBENMANN. Gleicht der Beschreibung nach durchaus Penicillium crustaceum. Auch die Sporengröße ist dieselbe. Wurde von SIEBENMANN im Ohr gefunden.

Von weiteren Penicilliumarten als Verunreinigung sind bemerkenswert: P. luteum. Konidienrasen graugrün. Konidien kleiner als crustaceum. P. insigne. Konidienrasen weiß. Auf Mist beobachtet. P. aureum. Sporen spindelförmig. Konidienrasen gelb. Für den biologischen Arseniknachweis wird Penicillium brevicaule Gossio verwendet, der bei höheren Temperaturen gut gedeiht. Es giebt noch eine große Anzahl von Penicillium ähnlichen Konidienzuständen, deren Zugehörigkeit noch unbekannt sind. Es muss deshalb nicht jeder Pinselschimmel, der gefunden wird, ohne weiteres mit Penicillium glaucum identifiziert werden!

Verticillium Graphii (HARZ & BEZOLD). Stemphylium polymorphum (BON.) Graphium penicilloides (CORDA) HALLIER. Trichothecium roseum (STEUDENER).

Diese Pilze wurden von HASSENSTEIN, STEUDENER, BEZOLD und SIEBENMANN im Ohr gefunden. Unter 7 Otomykosen mit fötidem Sekret fand sich 4mal Verticillium. Die botanische Stellung der Pilze lässt sich nicht feststellen, da genauere Angaben fehlen und Kulturversuche nur mangelhafte Resultate ergaben. SIEBENMANN meint, Graphium sei kein Pilz sui generis, sondern bloß eine Stamm oder Strangbildung der Fruchtträger von Verticillium, wie sie sich auch bei den Isarien findet. Fig. 27a. Das HALLIERsche Stemphylium, das STEUDENERsche Trichothecium sowie das HARZ-BEZOLDsche Verticillium hält er für identisch.

Ich gebe hier nur zur Orientierung einige botanische Notizen über die genannten Pilze und die Beschreibung SIEBENMANNS von Verticillium Graphii:

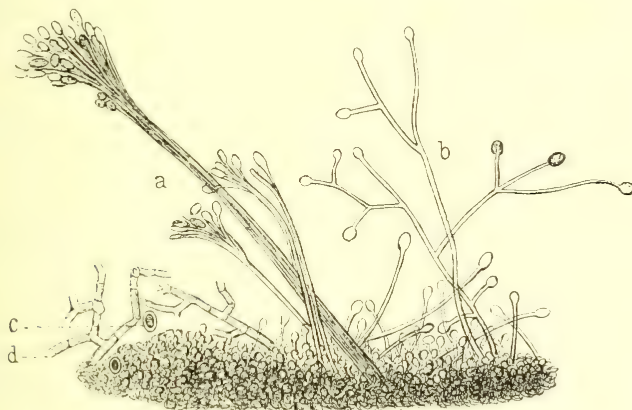


Fig. 27.

Von Verticillium kennt man 50 Arten. Sie kommen meist auf faulem Holz, auf faulen Hutpilzen, auf halbtoten Stengeln der Kartoffelstauden u. s. w. vor. Von Graphium kennt man 60 Arten, auch sie finden sich meist auf faulem Holz, auf Eicheln, in leeren Essigfässern u. s. w. Von Trichothecium kennt man 8 Arten, die gleichfalls auf faulem Holz und faulenden Pilzen leben. SIEBENMANN beschreibt diesen Pilz folgendermaßen:

Hyphen durchsichtig, farblos, später gelb bis braun, septiert verzweigt. (Fig. 27b.) $D = 2—3\ \mu$.

Fruchtträger dünner als das Mycel. Aeste reichlich, paarig und gegenständig, oft wieder verzweigt.

Sporen einzeln auf der Spitze der Zweige, gegen den Fruchtträger sich verjüngend, bei der Reife rauch-grau, eiförmig. Fig. 27c. $5:3\ \mu\ D$. Bündelförmige Mycelstränge und Stammbildung mit normaler Konidienbildung sehr häufig.

Litteratur.

[1] BOURQUELOT & HÉRISSEY, Note concernant l'action de l'emulsin de l'Aspergillus niger sur quelques glucosides. Compte rendu de la Société de Biologie, 1895. — [2] A. FRÄNKEL, Bakteriologische Mitteilungen. Deutsche med. Wochenschr., 1885. — [3] HATCH & ROW, Fungus Disease of the ear. The Lancet, Dec. 1, 1900. — [4] KOBERT, Lehrbuch der Intoxikationen, 1893. — [5] LUCET, De l'aspergillus fumigatus chez les animaux domestiques et dans les œufs en incubation. Etude

clinique et expérimentale. Paris 1897. — [6] PALTAUF, Mycosis mucorina. Virch. Arch., Bd. 102, 1885. — [7] PASCHKIS, Wien. med. Jahrb., 1885. Cit. nach Kobert. — [8] RIBBERT, Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn 1887 (M. Cohen). — [9] RAULIN, cit. nach Kobert. — [10] ZIEGENHORN, Versuche über die Abschwächung pathogener Schimmelpilze. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 21, S. 249. Aus der med. Klinik in Bern, 1886.

Durch pathogene Schimmelpilze erzeugte Erkrankungen der Menschen und Thiere.

A. Bronchopneumonomykosen.

Während die Verschimmelung der Lungen bei Vögeln schon seit 1815 bekannt war, ist dieser Befund bei Menschen erst im Jahre 1847 erhoben worden. BENNET hatte zwar schon früher in den Kavernen einer tuberkulösen Frau Pilze gefunden, RAIER auf der veränderten Pleura von Phthisikern bei Pneumothorax und REMAK 3 Jahre später im Auswurf eines Pneumonikers nachweisen können, aber die erste Beobachtung einer echten durch Aspergillus verursachten Bronchopneumonomykose machten BAUM, LITZMANN & EICHSTETT bei der Sektion einer an Lungenbrand gestorbenen Frau. Die erste wissenschaftliche Beschreibung solcher Fälle mit ganz genauer Bestimmung der Pilzart rührt von VIRCHOW [19] 1856 her. VIRCHOW fand dreimal Gangränherde, die sich von dem gewöhnlichen Lungenbrand durch ihre Geruchlosigkeit leicht unterscheiden ließen, einmal nur Schimmelrasen in den Bronchien bei einem an Dysenterie gestorbenen Mädchen. Die frischen Lungenherde bei den andern Fällen hatten große Aehnlichkeit mit hämorrhagischen Infarkten. Es handelte sich nach VIRCHOW stets um sekundäre Befunde. Nach diesem waren es zunächst FRIEDREICH [5], v. DUSCH & PAGENSTECHER [3], die ähnliche Fälle beschrieben, d. h. bei der Sektion geruchlose Kavernen fanden, die aus hämorrhagischen Infarkten durch sekundäre Ansiedelung von Schimmelpilzen entstanden zu sein schienen. Bestimmung der Pilze fehlt; auch in dem dann von COHNHEIM beschriebenen Fall, der einen isolierten Herd in der Lunge betraf, ist eine Bestimmung der Art nicht gemacht worden. Die nächsten drei Beobachtungen stammen von FÜRBRINGER [6] und sind deshalb besonders erwähnenswert, weil bei zwei derselben die Bestimmung des Pilzes aus den Fruktifikationen Mucor ergab. Das sind also die zwei ersten Beobachtungen von Mucor beim Menschen und mit dem PALTAUFschen Fall die drei einzigen. Die Deutung geschah im VIRCHOWschen Sinne. Dagegen ließ es WEICHSELBAUM [20] in seinem Fall dahingestellt, ob nicht die Schimmelpilze (Aspergillus) auch einmal in nicht vorher erkranktem Gewebe sich angesiedelt hätten. Es folgen nun Mitteilungen von LICHTHEIM, WHEATON [21], BOYCE [1] mit Befunden, die den oben erwähnten mehr weniger gleichen. Der Fall von KOHN [9] ist sehr bemerkenswert und wichtig, da KOHN die Lungeninfarkte nicht als primär auffasst, sondern sie ebenso wie die Gefäßthrombosen als durch die Schimmelwucherung entstanden hinstellt. Er räumt den Schimmelpilzen das erste Mal eine primäre Aktion ein, indem er ihnen als Wirkung umschriebene Nekrosen und demarkierende Entzündung zuschreibt. (Den sehr interessanten Befund PALTAUFs besprechen wir unter Allgemeinerkrankung durch Mucor.)

Hier müssen wir die neueren Arbeiten der französischen Schule über die Pseudotuberculosis aspergillina erwähnen. Nach diesen Autoren (s. geschichtl. Uebersicht) soll bei dem Menschen eine primäre Lungenmykose existieren, die unter dem Bilde der Lungentuberkulose verläuft, aber auch mit dieser kompliziert sein kann, wodurch natürlich die Deutung der Befunde sehr erschwert wird. Den Anstoß zu diesen Arbeiten gab eine kurze Mitteilung, die

Chantemesse auf dem zehnten internationalen Kongress in Berlin machte. Er berichtete zunächst von einer Erkrankung der Tauben, welche von Maconne und Italien in Paris eingeführt und verkauft werden. Die Krankheit verläuft unter dem klinischen Bilde der Tuberkulose der Lungen, der Leber, seltener des Oesophagus, der Eingeweide und der Nieren, manchmal auch der Mundhöhle. Die Knötchen enthalten Mycelien von Aspergillus fumigatus. Er vermutet eine ähnliche Erkrankung bei den Taubenmästern, die an der Lunge infolge ihres Berufs erkrankt sind. Ihr Sputum enthält Pilzfragmente nnd ruft Tauben venös eingespritzt eine Pseudotuberkulose hervor. Disponiert werden die Mäster durch die starken Exspirationen, die sie während des Mästens*) mit ihrem eigenen Mund machen müssen, angesteckt durch die Pilzsporen, die zweifellos der Mastbissen, der aus Getreidekörnern besteht, enthält**). Die Entwicklung der Erkrankung glich völlig einer chronischen Lungentuberkulose. Ein Obduktionsbefund lag nicht vor. Rénon hat diese Erkrankungen am genauesten verfolgt und mehrere Fälle zusammengetragen. Auch bei den Pariser Haarkämmern, welche die aus den Lumpen gesammelten Haarbüschel heraussuchen, mit Mehl entfetten, (das pathogene Pilzsporen enthalten soll,) und dann auskämmen, soll eine Krankheit infolge des kolossalen giftigen Staubes, der bei ihrer Arbeit aufwirbelt, beobachtet werden, eine Krankheit, die mit der Taubenmästerkrankheit identisch sein soll. Diese Pseudotuberkulose, die von chronischer Tuberkulose nicht ohne Untersuchung des Auswurfs zu unterscheiden ist, auch typhusähnliche Infektionen und Septikämie vortäuscht, verläuft sehr chronisch, zeigt Tendenz auszuheilen oder geht in echte chronische Tuberkulose über. Es sind aber bis jetzt noch keine beweisenden Sektionen gemacht worden. In wie weit es sich also dabei um eine selbständige Krankheit handelt, muss abgewartet werden.

Besonders bemerkenswert ist die schon mehrfach citierte Arbeit von Saxer[15], welche nicht nur eine genaue, völlig objektiv kritische Besprechung der gesamten Schimmellitteratur bringt, 5 eigene Beobachtungen über primäre Aspergillusmykose mitteilt, sondern auch durch zahlreiche Experimente an Tieren ganz überzeugend nachweist, dass Aspergillus fumigatus in der Lunge selbständig Entzündung, Nekrose und geruchlose Höhlenbildung macht. Hiernach wird es wahrscheinlich, dass viele der bis dahin für sekundär gehaltenen Fälle primär durch Schimmel erzeugt worden sind. Es muss aber betont werden, dass in allen bis jetzt beobachteten Fällen irgend eine, wenn auch geringe, pathologische Veränderung in der Lunge neben den sicher durch Schimmel hervorgerufenen bestanden hat: gewöhnlich pneumonische Prozesse. Das stimmt auch mit dem Verhalten der anderen pathogenen Hyphomyceten überein, die ohne Läsion des Gewebes nicht zum Haften bei den Versuchstieren zu bringen sind! (Soor.)

Nach Sticker[16], dem wir eine sehr genaue Zusammenstellung der bisher beobachteten Fälle von Lungenverschimmelung verdanken, kann die Aspergillusmykose bei Menschen sporadisch oder endemisch auftreten. Im ersteren Falle handelt es sich fast stets um schwache, an anderen Krankheiten leidende Individuen. Sticker führt 39 Fälle aus der Litteratur auf und nur 5, wo die Krankheit von Haus aus gesunde Personen befiel.

Die endemisch auftretenden Krankheiten entstehen infolge des Berufs der Patienten. Hierher gehören die Krankheiten der Taubenmäster und der Haar-

*) Der Mastbissen wird im Mund gehalten und den Tauben in die Schnäbel hineingetrieben.

**) Auch durch die schimmelkranken Tauben kann natürlich Ansteckung erfolgen.

kämmer in Paris, vielleicht auch der Schwammreiniger, welche TERSANCHY[17] *) beschrieben hat. Der Krankheitsverlauf u. s. w. ist aus den oben besprochenen Arbeiten ersichtlich.

Die Veränderungen der primären Aspergillusherde in der Lunge beschreibt SAXER: Schon makroskopisch ist der eigentliche Herd gegen die Umgebung durch einen sehr deutlichen, sehr dunkel gefärbten Saum abgegrenzt. Das ganze innerhalb dieses Ringes gelegene Lungenparenchym ist vollständig abgestorben, kein Kern erscheint bei der Färbung normal. Dabei ist die Struktur erhalten. In der Mitte liegt das Schimmelmycel. Von einem eigentlichen Zerfall konnte auch in den größeren Herden nichts entdeckt werden. Arterien sind thrombosiert. Bronchus kolossal verschimmelt. Die zweite Zone, welche sich als fortlaufende Nekrose darstellt, wird von einem Ring zerfallener Leukocyten umgeben.

Vom Bronchus aus, der Fruktifikationsorgane enthalten kann, kann die Verschleppung der Sporen in andere Lungenteile stattfinden.

Die Herde lösen sich los, ohne einzuschmelzen und führen zur Entstehung der geruchlosen Gangränherde. Die Geruchlosigkeit dieser Schimmelhöhlen rührt von der gasaufsaugenden Kraft der Schimmelrasen her.

Bei Säugetieren kommt die Krankheit spontan beim Pferd (PECH[11], RIVOLTA[12], SCHÜTZ), bei Ochsen, die mit Schlempe gefüttert wurden (ZÜRN), (Pilz von O. E. R. ZIMMERMANN[22] als Aspergillus fumigatus bestimmt), bei Schafen, Hunden und Hirschen vor. Sehr häufig ist die Krankheit bei allen möglichen Arten von Vögeln, wo sie große Verheerungen anrichten kann (SCHÜTZ). Ich selbst beobachtete vor Jahren eine große Epidemie im Vogelstande eines Leipziger Vogelhändlers. Es starben täglich 5—10 Tiere, wochenlang. Die Krankheit ging von exotischen Vögeln aus, die im Schiffsraum während der Ueberfahrt in Käfigen untergebracht waren, die in der Nähe der Schiffsmaschine aufgehängt waren, ergriff aber auch einheimische Vögel. Der gezüchtete Pilz erwies sich als Aspergillus fumigatus. Die histologischen Veränderungen in der Lunge bei Vögeln sind von SCHÜTZ (s. S. 574) am genauesten beschrieben worden.

Der anatomische Befund bei den Säugetierlungen ist dem des Menschen ähnlich. Es finden sich miliare, erbsengroße Knötchen in großer Anzahl über die ganze Lunge verbreitet, die mitunter verschmolzen wallnussgroße Knoten bilden. Sie bestehen entweder aus einer bindegewebigen Kapsel mit eiterigem, pilzhaltigem Centrum oder aus lobulären kleinsten Entzündungsherden, deren Centrum von einem breiten Schimmelrasen eingenommen und deren Peripherie vom gesunden Gewebe durch eine hämorrhagische oder hepatisierte Zone abgegrenzt wird (FRIEDBERGER & FRÖHNER 1900, S. 93). Es kommen auch pathologisch-anatomische Befunde vor, die beim Pferde mit Brustseuche (THARY & LUCET[18]), beim Rinde mit Lungenseuche verwechselt werden können. Bei sehr akutem Verlauf kann sich vollständig das Bild einer Fremdkörperpneumonie mit folgendem Lungenbrand entwickeln.

Als therapeutische Maßnahmen kommen beim Menschen die Anwendung von Joddämpfen (HERTERICH[7]) oder die Einatmung von ätherischen Oelen (STICKER[16]) in Frage, ebenso kann Jodkali innerlich versucht werden. Bei den durch die Beschäftigung erkrankten Patienten ist selbstverständlich auf das Aufgeben derselben zu dringen.

Bei Tieren werden ähnliche Mittel empfohlen.

---

*) Es ist das Verdienst STICKERS, auf diese völlig in der Litteratur vergessene Arbeit aufmerksam gemacht zu haben, auch auf die Arbeit SALISBURYS siehe Litteratur.

Litteratur.*)

[1] BOYCE, Remarks upon a case of Aspergillus pneumonomycosis. J. of Path. and Bact., 1892, pag. 163. Cit. nach Saxer. — [2] COHNHEIM, Zwei Fälle von Mycosis der Lunge. Virch. Archiv, Bd. 33, 1865. — [3] v. DUSCH & PAGENSTECHER, Fall von Pneumonomycosis. Virchows Archiv, Bd. 11, S. 561, 1857. — [4] FRIEDBERGER & FRÖHNER, Lehrbuch der spez. Pathologie, 1900. — [5] FRIEDREICH, Ein Fall von Pneumomycosis aspergill. Virch. Archiv, Bd. 10, S. 510. Cit. nach Saxer. — [6] FÜRBRINGER, Beobachtungen über Lungenmycosen beim Menschen. Virch. Archiv, Bd. 66, S. 330. — [7] HERTERICH, Ein Fall von Mycosis tracheae. Aerztl. Intell.-Bl., 1880. Cit. nach Saxer. — [8] KOCKEL, Demonstration eines Präparates von ausgeheilter Aspergillusmycose der Lunge. Verhandl. der Gesellsch. der Naturf. und Aerzte. 69.Vers. Braunschweig. — [9] KOHN, Ein Fall von Pneumonomycosis aspergillina. D. med. Woch., 1893, Nr. 50. — [10] PEARSON & MAZYCK, P. Ravenel: A case of Pneumonomycosis due to the Aspergillus fumigatus, 1900. Enthält sehr instruktive Abbildungen. — [11] PECH, cit. nach Friedberger u. Fröhner, S. 92, Bd. 2. — [12] PODACK, Zur Kenntnis der Aspergillusmycosen im menschlichen Respirationsapparat. Virch. Arch., Bd. 139, S. 260, 1895. — [13] RIVOLTA, cit. nach Zürn, S. 359. — [14] SALISBURY, Die Folgen der Inhalation und Inokulation des Getreideschimmels. Journ. de Chimie-méd., 1863, cit. nach Sticker. — [15] SAXER, Pneumonomycosis aspergillina. Jena, Gustav Fischer, 1900. Sehr zahlreiche, zuverlässige Litteraturangaben. — [16] STICKER, Schimmelpilzerkrankungen der Lunge. Spezielle Pathologie u. Therapie von Nothnagel. Bd. 14, 1900. Zahlreiche Litteraturangaben. — [17] TERSANCHY, Die Schimmelräude und die Atmungsbeschwerden der Arbeiter in den Schwammfabriken. Cit. nach Sticker. — [18] THARY & LUCET, Receuil de médecine vétérinaire, 1895. Cit. nach Friedberger und Fröhner. — [19] VIRCHOW, Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virch. Archiv, 9 Bde., 1856. Hier findet sich eine sehr vollständige Litteraturangabe älterer Arbeiten. — [21] WEICHSELBAUM, Eine Beobachtung von Pneumonomycosis aspergill. Wien. med. Wochenschr., 1878, S. 1289. — [22] WHEATON, Case primarily of tubercle in which a Fungus grew in the bronchi and lung, simulating actinomycosis. Transact. of the Pathol. society of London, 1890, pag. 34. — [22] ZIMMERMANN, cit. bei Zürn, S. 359.

B. Otomykosen.

Die erste Beobachtung von Schimmelpilzen im Ohr rührt von MAYER her, der im Jahre 1844 bei einem 8jährigen Mädchen, das an Ohrenfluss litt, im Gehörgang cystenförmige Pilzmassen fand, die der Beschreibung nach von einem Aspergillus herrührten, es folgt dann ein Fall von PACINI aus dem Jahre 1851 mit Aspergillus niger, einer von GROVE 1857, der einen Pilz fand, der dem MAYERschen glich und 1859 die genaue Beschreibung eines Falls durch CRAMER, bei dem sich ebenfalls Aspergillus niger fand, den er Sterigmatocystis antacusticus nannte. In den folgenden Jahren mehren sich die Beobachtungen und Veröffentlichungen über Ohrpilze. Hervorzuheben sind die Arbeiten von SCHWARTZE und v. WREDEN, der die parasitäre Natur der Pilze behauptete und verteidigte, von BÖKE, BEZOLD, POLITZER u. s. w. Die genauesten Studien über die Ohrmykosen hat SIEBENMANN in seinem Buche »Die Fadenpilze«, niedergelegt, in dem auch eine umfassende Litteraturübersicht vorhanden ist. Es existiert zu diesem Werke ein Nachtrag aus dem Jahre 1888. Von der neuesten Litteratur ist die Veröffentlichung von HATCH & ROW bemerkenswert, die in Indien, wo die Ohrmykose eine sehr häufige Erkrankung ist, 22 Fälle in einem Monat beobachteten und nur einmal konstatieren konnten, dass vor der Invasion mit Schimmelpilzen schon eine Ohrerkrankung bestand. Es handelt sich also dort fast immer um primäre Erkrankungen. Sie fanden Asp. niger, viridescens, fumigatus, albus, glaucus und flavescens.

---

*) Die hier nicht angeführten Namen sind in der Litteratur der geschichtlichen Uebersicht vorn über Allgemeines, S. 561, enthalten.

Die Otomykose ist eine häufige Erkrankung. Nach SIEBENMANN ist sie mit 0,5—1% an allen Ohrenkrankheiten beteiligt, Männer sind mehr disponiert als Frauen, Gärtner und Landleute wegen ihrer Beschäftigung mit befallenen Pflanzen besonders häufig erkrankt. Instillation mit Oel, Glycerin und Bohren mit Instrumenten scheinen die Ansiedelung der Pilze zu begünstigen.

Nicht jeder Schimmelpilzbefund im Ohr besitzt pathognomische Bedeutung. Häufig ist das Ohr gesund und die Ansiedelung des Pilzes auf das Cerumen beschränkt. Nur wo die Pilze mit ihren Mycelien in den Geweben Fuß gefasst haben, kann man den Pilzen eine pathologische Rolle zutrauen und auch da ist es oft schwer, ja, in vielen Fällen überhaupt nicht möglich zu entscheiden, ob die Pilze sekundär auf schon krankhaften Geweben gewachsen oder ätiologisch an den vorhandenen krankhaften Gewebsveränderungen beteiligt sind.

Wenn die Pilze im Ohr gefunden werden, so besteht sehr häufig einfacher seröser Katarrh, seltener eiteriger Ausfluss, gerade das Serum stellt einen sehr günstigen Nährboden für die in Frage kommenden Schimmelpilze dar, während sie auf gesunder Epidermis, wie die Versuche SIEBENMANNS gezeigt haben, nur schlecht fortkommen. Von Symptomen wären zu nennen Jucken, subj. Geräusche, ganz selten krupöse Entzündungen, auch Taubheit, wenn der ganze Kanal verstopft ist (HATCH & ROW). Der Sitz der Pilze ist das Trommelfell und der knöcherne Gehörgang; wenn das Trommelfell verletzt ist, so kommt es auch, allerdings nur ausnahmsweise, zum Uebergreifen der Krankheit auf die Paukenhöhle (Myringomycosis).

Der am häufigsten im Ohr gefundene Pilz ist der Aspergillus fumigatus, dann der Aspergillus niger, ungefähr ebenso häufig wie dieser das Verticillium Graphii (s. Fig. 27 auf S. 561), das ganz eigentümliche klinische Formen, wie fötiden Ausfluss und krupöse Entzündungen mit mächtiger Membranbildung verursachen kann, seltener erscheint Aspergillus flavus und nidulans und nur ausnahmsweise Mucor corymbifer und septatus.

Als große Seltenheit ist der Befund des Microsporon furfur zu betrachten, das einmal von KIRCHNER[2] bei einem Mann im Ohr gefunden wurde, der an starkem Ohrjucken litt. Der Patient hatte auch an der Brust und am Hals Pityriasis versicolor. Endlich hat SIEBENMANN auch noch ein Penicillium im kranken Ohr gefunden, das er wegen seiner Kleinheit Penicillium minimum benannt hat.

Der Verlauf der Affektionen ist bei richtig eingeleiteter Therapie stets günstig. Als unangenehme Komplikation ist das Ekzem des äußeren Gehörganges zu nennen, das Exsudation setzt und dadurch zur Begünstigung der Schimmelvegetation beiträgt. Recidive dann nicht selten.

Die einfachste und sicherste Therapie besteht in Ohrbädern von 2% Salicylalkohol, 3mal täglich. Nach wenigen Tagen sind meist alle Beschwerden und auch die Ursache derselben, die Schimmelpilze, verschwunden.

Bei Tieren sind ebenfalls Ohrmykosen, wenn auch nicht gerade häufig, beobachtet. ZÜRN[4] fand mehrfach bei Hunden Aspergillusrasen auf der entzündeten Haut des äußern Gehörgangs, auch SPINOLA[4] und GOTTI[4]; beim Pferd GOODALL.

Litteratur.

[1] HATCH & ROW s. S. 561. — [2] KIRCHNER, Pityriasis versicolor im äußeren Gehörgang. Monatsschrift für Ohrenheilkunde, 1885, Nr. 3. — [3] SIEBENMANN s. Litteratur z. geschichtl. Uebersicht; bringt ganz genaue Litteraturangaben über Otomykosen. — [4] ZÜRN, Die pflanzlichen Parasiten, S. 306, 1887. SPINOLA cit. nach Zürn. GOTTI, GOODALL cit. nach Sticker.

Die übrigen Litteraturangaben nach SIEBENMANN.

C. Fadenpilze in der Nase, im Nasenrachenraum und in den Nebenhöhlen.

Von Verschimmelungen der Nase sind nur wenig Notizen in der Litteratur zu finden. Der erste Fall stammt von BERNHARD LANGENBECK. Er fand in den Nasenhöhlen eines rotzkranken Pferdes einen nicht näher bestimmten Pilz mit farblosem Mycel und rosenkranzartig aneinandergereihten rotbraunen Sporen. Eine zweite Angabe findet sich 1856 bei VIRCHOW, der in dem Nasenschleim einer alten Frau Puccinia graminis-Sporen in großer Anzahl sah, die er auch sonst schon häufiger in pathologischen Se- und Exkreten bemerkt hatte. Einen pathognomischen Wert legte ihnen VIRCHOW nicht bei. Der erste genau beschriebene Fall rührt von PAUL SCHUBERT [3] 1885 her, der auch die gefundenen Pilze bestimmte. Es handelte sich um eine mächtige Wucherung von Aspergillus fumigatus im Nasenrachenraum und in der Nase. Bald darauf bemerkte er bei einer zweiten Patientin auf einer der Muschel aufsitzenden Borke einen kleinen Pilz, der sich gleichfalls als Aspergillus fumigatus erwies. Es folgt nun ein Zwischenraum von 6 Jahren, ohne dass weitere hierhergehörige Beobachtungen bekannt geworden wären. Dann erfolgte wiederum durch SCHUBERT die Beschreibung folgenden höchst bemerkenswerten Falls: Bei einem Brenner, der an Nasenverstopfung und lästigem Ausfluss litt, ergab die Spiegelung beide Nasenhälften in Bereich der unteren und mittleren Muschel vollständig ausgefüllt mit einem graugrünen, schmierig-bröckligen Sekret von widerlichem, doch nicht an Ozaena erinnerndem Geruch. Die mikroskopische Untersuchung ergab das Vorhandensein eines Fadenpilzes, zwischen dessen Mycel langgestreckte cylindrische Konidien sichtbar waren. Sie waren einzellig, schwach sichelförmig gekrümmt und an der Ansatzstelle etwas zugespitzt. Die Bestimmung des Pilzes durch FERDINAND COHN konnte nicht genau ausgeführt werden, da aus äußeren Gründen Kulturen nicht angelegt worden waren. Indes ließ sich erkennen, dass der Pilz Aehnlichkeit mit gewissen Isarien hatte, welche in den Larven, Puppen und vollkommenen Zuständen vieler Insekten sich als Parasiten entwickeln und diese Tiere töten. S. S. 536.

Weitere Fälle von Verschimmelungen der Nase haben dann noch SIEBENMANN und DUNN [1] veröffentlicht. Schimmelpilze in der Kiefernhöhle fanden ZARNIKO [4] und MACKENZIE [2]. Von pathogenen Pilzen sind bis jetzt nur Aspergillusarten und Soor (siehe d.) nachgewiesen worden. Verschimmelung der Nase bei Tieren ist merkwürdigerweise bis jetzt noch nicht beobachtet worden.

Die Symptome bestehen in Jucken, Niesen, Absonderung einer scharfen Flüssigkeit aus der Nase, Verstopfung des Lumens. Diagnose wird durch mikroskopische Untersuchung resp. Kultur gestellt. Die Prognose ist günstig, wenn das primäre Leiden, das wohl immer zur Ansiedelung der Schimmelpilze in der Nase Bedingung ist, da die unverletzte Nasenschleimhaut einen sehr ungünstigen Nährboden für sie darstellt, günstig ist. Die Therapie besteht in Entfernung der Pilzmassen durch Spritzen und Behandlung mit 4%iger Borsäurelösung und Borsäurepulver.

Litteratur.

[1] DUNN, Growth of the aspergillus glaucus in human nose. Arch. of Otologie, 1895, Vol. 24. — [2] MACKENZIE, Preliminary report on Aspergillus mycosis of the antrum maxillare. Bulletin John Hopkins Hospital, Baltimore 1893. — [3] SCHUBERT, Zur Kasuistik der Aspergillusmycosen. D. Arch. für klin. Med., 36. Bd., 1885, S. 162. Mit Abbildung. Fadenpilze in der Nase. Berliner klin. Wochenschr., 1889, Nr. 39. In dieser Arbeit finden sich Litteraturangaben. — [4] ZARNIKO, Aspergillusmycose der Kieferhöhle. Deutsche med. Wochenschr., 1891.

D. Keratomycosis.

Durch Schimmelpilze erzeugte Keratitis ist eine äußerst seltene Krankheit. Es sind bis jetzt überhaupt nur ganz wenige Fälle beschrieben worden. Den ersten Fall hat Leber[4] beobachtet. Er betraf einen 45jährigen Landmann, dem bei der Arbeit an der Dreschmaschine eine Haferspelze ins Auge flog. Zentrales Hornhautgeschwür mit Hypopyon. Heilung mit totalem Leukom. Den zweiten Fall beschrieben Berliner[2] und Uhthoff[7]. Es handelt sich auch hier um einen Landmann, dem beim Obstschütteln eine Birne gegen das Auge flog. Bestimmung des Schimmelpilzes fehlt. Den dritten Fall hat Ernst Fuchs[3] genau beschrieben. Der Patient war 53 Jahre alt, seiner Beschäftigung nach Müller. Er war unter Fieber erkrankt, wobei sich sein rechtes Auge entzündete (wahrscheinlich Herpes auf der Cornea), die Conjunctiva sah aus wie Trachom, aber ohne Infiltration der Uebergangsfalte. Hornhaut getrübt, abgeflacht. Hypopyon. Synechien. Belag gelb, bröckelig, aus Pilzfäden bestehend. Die Bestimmung ergab Aspergillus fumigatus. Nach dem Abheben des Belags ersetzte sich dieser. Die Fäden dringen ungefähr $1/2$ mm in die Hornhaut ein. Die befallene Hornhaut erwies sich bei der histologischen Untersuchung als abgestorben. Tiefere Partien normal. Am Rande kleinzellige Infiltration. Einen vierten Fall beschrieben Uhthoff & Axenfeld[8]. (Erde war ins Auge geworfen worden). Weitere Fälle Schirmer[6] u. a.

Aus diesen Fällen ersieht man, dass zum Zustandekommen der Krankheit eine, wenn auch leichte, Verletzung Bedingung ist. Dass fernerhin nur Leute die Krankheit zu acquirieren scheinen, welche viel mit Futtermitteln, Mehl oder befallenen Pflanzen in Berührung kommen. Das mehrmals beobachtete Hypopyon ist nicht auf Kosten der Schimmelpilze zu setzen, sondern als durch sekundäres Einwandern von Spaltpilzen aus der Conjunctiva erzeugt zu betrachten (Baumgarten[1]). Der Verlauf ist langwierig, es tritt zuletzt Heilung mit oder ohne Leukombildung ein.

Bei Tieren wird die spontane Keratomycosis nicht beschrieben, indes hat List[5] beobachtet, dass ein Kaninchen, welches Aspergillus fumigatus-Sporen ausgesetzt war, während eines Inhalationsversuches, eine Keratomycosis acquirierte.

Litteratur.

[1] Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mykologie, 1890, Bd. 2, S. 897. — [2] Berliner, Dissertation, 1882. — [3] Fuchs, Keratom. aspergill. Wiener klin. Wochenschr., 1894, S. 305. — [4] Leber, Keratom. als Ursache der Hypopyonkeratitis. v. Gräfe's Archiv, Bd. 25, Abt. 2, S. 285, 1879. — [5] List, Untersuchungen über die in und auf dem Körper des gesunden Schafs vorkommenden niederen Pilze. Dissertation. Leipzig 1885. — [6] Schirmer, Ein Fall von Schimmelpilzkeratitis. v. Gräfe's Archiv, Abt. I, S. 131. — [7] Uhthoff, Partielle Nekrose der menschlichen Hornhaut durch Einwanderung von Schimmelpilzen. Ebenda, 1883, Bd. 29, S. 178. — [8] Uhthoff & Axenfeld, Beitrag zur pathologischen Anatomie der eitrigen Keratitis. Ebenda, 1896, Bd. 42.

E. Vorkommen von Schimmelpilzen im Magen.

Es ist natürlich, dass sich im Magen stets Schimmelpilzsporen befinden müssen, weil ja die Nahrungsmittel des Menschen dieselben enthalten, ebenso sicher ist es aber auch, dass es zum Auskeimen der Sporen, selbst wenn sie in kolossalen Mengen in den Magen eingeführt werden, wie es z. B. beim Genuss von saurer Milch oder beim Verzehren einiger Käsearten geschieht, auf der Magenschleimhaut für gewöhnlich nicht kommt. So haben auch die

meisten Kliniker die pathologische Bedeutung der Schimmelpilze für die Magenschleimhaut nicht allzuhoch angeschlagen und höchstens wird ihnen Bedeutung zugesprochen, wenn sie mit anderen Mikroorganismen im Mageninhalt in größerer Menge gefunden werden (EINHORN[5] 1901).

Indes hat sowohl v. WAHL wie auch RECKLINGHAUSEN Mykosen des Magens beobachtet, bei denen die Pilzelemente in die Drüsenschläuche eindrangen und Nekrose erzeugt hatten. Die Pilze konnten nicht bestimmt werden, KLEBS[7] denkt aber, dass es sich um Leptothrix gehandelt habe. Auch NAUNYN[9] berichtet von zwei Magenerkrankungen, bei welchen bei der Ausspülung des Magens Schimmelpilze zu Tage getreten sind. Hier wäre auch die fast vergessene Arbeit von WETTSTEIN (1885, cit. nach Zopf, S. 39 und 40) zu erwähnen; WETTSTEIN glaubt als Ursache des Sodbrennens (Pyrosis) den Rhodomyces Kochii annehmen zu müssen, einen Schimmelpilz, der besonders in physiologischer Beziehung interessant ist, da seine Sporen bei Lichtabschluss besser keimen, als bei Lichtzutritt, durch Temperaturen von —7° Cels. abgetötet und seine Dauersporen erst bei Temperaturen von + 115° Cels. vernichtet werden. Dieser Rhodomyces ist wahrscheinlich mit dem Rhodomyces erubescens verwandt, der lediglich in der graviden Fruchthöhle des Meerschweinchens infektiös wirkt und von ASCHER[1] entdeckt wurde. Eine ähnliche Beobachtung wie WETTSTEIN hat in allerneuester Zeit EINHORN gemacht, der in mehreren Fällen intensiver Hyperchlorhydrie, zuweilen auch mit Hypersekretion und Erbrechen verbunden und bei Gastralgien mit normaler oder herabgesetzter Magensaftsekretion Schimmelpilze fand, die seiner Beschreibung und den Abbildungen nach einem oidienbildenden Schimmelpilz angehören. Eine Züchtung der Pilze wurde durch DUNHAM versucht, es gelang aber nicht Fruktifikationen zu erzeugen, nur auf Brot wucherten banale Schimmelpilze, worauf auch DUNHAM mit Recht keinen Wert legt. Die Pilze scheinen fest auf der Magenwand gesessen zu haben, da sie auch nüchtern nachweisbar waren, also nicht durch den Chymus weggespült wurden. Die Pilze sind in dem Wasser, das bei den Magenausspülungen zurückkommt, als Häute und Fetzen von braun-grüner Farbe enthalten, in verschiedener Menge, 4—40 Stück. Größe der Flocken 2—5 mm im Durchmesser. Als Therapie scheinen sich Ausspülungen mit 1—2% Argent. nitric.-Lösung zu bewähren, da nach denselben die Schimmelflocken seltener wurden, dann verschwanden und mit diesen auch häufig die Beschwerden der Patienten.

Dass die Schimmelpilze die Ursache der Beschwerden bilden, lässt sich natürlich nicht beweisen, wird auch nicht von EINHORN behauptet.

Bei Tieren werden nach Genuss befallenen Futters, wie S. 537 u. 538 angegeben, mykotische Magendarmentzündungen beobachtet. Im Magen von Bienen findet sich mitunter der Mucor melittophtorus.

Litteratur.

[1] ASCHER, Ueber Rhodomyces erubescens. Ztschr. f. Hyg., 1900, S. 475. — [2] DE BARY, Beitrag zur Kenntnis der niederen Organismen im Mageninhalt. Arch. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 20, S. 243. — [3] BOAS, Magenkrankheiten, 1. Teil, S. 218. — [4] GRAWITZ, Ueber Schimmelvegetationen im menschl. Organismus. Virch. Archiv, Bd. 81, S. 355, 1880. — [5] EINHORN, Schimmelpilze im Magen. D. med. W. 1901. Mit genauen Litteraturangaben. — [6] EICHHORST, Handbuch der spez. Pathol. u. Ther., 1900, Bd. 2, S. 170. — [7] KLEBS, Handbuch der path. Anatomie, 1869. — [8] LEUBE, Spez. Diagnose innerer Krankheiten. — [9] NAUNYN, Ueber das Verhältnis der Magengärungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 31. — [10] TALMA, Von der Gärung der Kohlenhydrate im Magen. Z. f. klin. Med., 1898, S. 512.

F. Schwarze Zunge.

Als Ursache dieser Affektion glauben CIAGLINSKI & HEWELKE[2] und SENDZIAK[3] in drei Fällen einen Mucor ansprechen zu müssen, den sie wegen seiner schwarzen Sporen Mucor niger nannten. Er zeigte keine pathogenen Eigenschaften für Kaninchen und gedieh nur gut bei 27° C. GOTTHEIL[1] fand dagegen in neuester Zeit in einem Fall von schwarzer Zunge bei einem zweijährigen Knaben keine Pilze, sondern »eirunde, graue Körperchen«. SCHMIEGELOW[4] züchtete aus einer ähnlichen Affektion einen Trichosporon chartaceum bezeichneten Pilz, ein anderer Pilz gehörte zur Familie Oospora. Die Aetiologie dieser seltenen Erkrankung bedarf also noch sehr der Aufklärung.

Litteratur.

[1] GOTTHEIL, Black Tongue; its Etiology. Archives of Pediatrics, April 1899, cit. nach Jahrb. für Kinderheilkunde, 1900. S. 282. — [2] CIAGLINSKI & HEWELKE, Ueber die sogen. schwarze Zunge. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12, 1893. — [3] SENDZIAK, Beitrag zur Aetiologie der sogen. schwarzen Zunge. Monatsschrift für Ohrenheilkunde, Jahrg. XXVIII, Nr. 4. — [4] SCHMIEGELOW, cit. nach Heims bacteriol. Lehrbuch, 1898, S. 443.

G. Hauterkrankungen.

Man kennt unter dem Namen Caraté eine in Aequatorialamerika, sehr selten anderswo, vorkommende Hauterkrankung, bei der die mikroskopische Exploration der Schuppen das Vorhandensein von Pilzen erkennen lässt, die in der Mitte zwischen Aspergillus und Penicillium stehen und in den tiefen Schichten der Epidermis vegetieren. Es handelt sich dabei um Auftreten landkartenartiger Plaques mit starker Schuppung. Besonders werden die Minenarbeiter ergriffen, deren Füße beständig durch stehendes schwefelsäurehaltiges Wasser benässt werden, überhaupt erscheint die Dermatose besonders an nicht von der Kleidung bedeckten Partien und soll durch Insekten verbreitet werden (MONTOYA Y FLOREZ[5]). Die Farbe der Plaques ist verschieden. Man kennt eine violette, rote, blaue und blauschwarze Nuance. Je nach der Rasse der befallenen Individuen scheint auch die Farbe der Affektion zu variieren. Eine kolorierte Abbildung findet sich in Pratique derm. S. 526. Die Krankheit wurde schon von ALIBERT RAYER[7] (1835) und GOMEZ[1] (1879) beschrieben, ihre Pilznatur von GASTAMBIDE näher untersucht. In neuester Zeit hat sie MONTOYA Y FLOREZ zum Gegenstand sorgsamer Forschung gemacht, zum Teil diese Studien im Laboratorium von SABOURAUD[8] fortgesetzt. Dieser hat die Resultate derselben in der Pratique dermatologique Bd. 1 S. 756 u. 57 niedergelegt, auch eine Abbildung der Pilzart beigegeben. Eine genaue klinische Beschreibung der Affektion findet sich (von BARBE[8]) im selben Handbuche S. 522 ff. Das Leiden ist ein überaus chronisches. Es entstehen an den zuerst gefärbten Partien später ungefärbte Stellen und narbige Einziehungen. Die Dauer ist unbegrenzt, die Behandlung schwierig.

Im Anfang wird Jodtinktur empfohlen, später Chrysarobin.

Die Tokelauerkrankung der Haut, welche auf den Fidji-, Gilbert- und Salomonsinseln vorkommt und von PATRIK MANSON unter dem Namen Tinea imbricata beschrieben wurde, werden wir bei Trichophytie abhandeln. Sie soll aber hier erwähnt werden, weil TRIBONDEAU einen aspergillusähnlichen Pilz für den Erzeuger hält, und SABOURAUD ihm zustimmt.

Endlich wäre hier noch der Vollständigkeit wegen zu erwähnen, dass Aspergilluspilze mitunter auf der menschlichen Haut gefunden wurden, die

längere Zeit mit Verbänden oder Priesnitzumschlägen behandelt worden war (DÉLÉPINE[3], OLSEN), auch in ulzerierten Krebsknoten der Achselhöhle (TRUMP[9]), und in einem perityphlitischen Abszess mit Fistel (BOSTRÖM[2]) wurden Schimmelpilze (Aspergillus) nachgewiesen.

Litteratur.

[1] ALIBERT, Monographie des dermatoses, 1835, tome 2, pag. 645, cit. nach Barbe. — [2] BOSTRÖM, Demonstration. Berl. klin. Wochenschr., 1886, Nr. 20. — [3] DÉLÉPINE, A case of mechanomycosis of the skin. Pathological society of London, 1891. — [4] GOMEZ, Thèse. Paris 1879, cit. nach Barbe. La Pratique dermatologique par Besnier, Brocq, Jacquet, tome 1, pag. 532, 1900. — [5] MONTOYA Y FLOREZ, Recherches sur les caratés de Colombie. Thèse de Paris, 1898. — [6] OLSEN, cit. nach Baumg. Jahrb., 1886, S. 326. — [7] RAYER, Traité des maladies de la peau, 1835, tome 3, pag. 896, cit. nach Barbe. — [8] SABOURAUD & BARBE, La Pratique dermatologique, pag. 759, 1900. — [9] TRUMP, Ueber saprophyte Schimmelpilze im Brustkrebs, 1889.

Allgemeinerkrankung durch Mucor.

PALTAUFscher Fall.

In all den ziemlich zahlreichen Fällen von Sektionsbefunden von Bronchopneumonieen beim Menschen, über die wir berichtet haben, ist nicht einmal Metastasenbildung von Schimmel in anderen Organen verzeichnet, obgleich bei der mikroskopischen Untersuchung mehrfach festgestellt worden war, dass in die thrombosierten Gefässe Mycelien gewachsen waren. Um so bemerkenswerter ist eine Beobachtung von PALTAUF, bei der diese Metastasenbildung erfolgt war.

Es handelte sich um einen Mann, der an Enteritis erkrankt war mit sekundärer, circumskripter Peritonitis, anamnestisch war nichts bemerkenswert.

Die Sektion ergab multiple Abszesse im Gehirn, Lungenherde, eine submuköse Pharynxphlegmone mit glatter Schleimhaut, eine ebensolche einseitige Larynxphlegmone und zahlreiche Darmgeschwüre (Peritonitis). Ueberall erwies die mikroskopische Exploration das Vorhandensein eines nicht näher bestimmbaren Mucors.

Die Darmveränderungen waren nach PALTAUF die ältesten, und hier der locus infectionis zu suchen, nach BAUMGARTEN und SAXERS Auffassung ist es nicht ausgeschlossen, dass es sich auch hier um primäre Herde in der Lunge gehandelt haben kann. Die Veränderungen in Gehirn und Lunge sind den von SAXER gefundenen in histo-pathologischer Beziehung sehr ähnlich.

Durch Schimmelpilze künstlich erzeugte Erkrankungen bei Versuchstieren.

Aus der Einleitung ersahen wir, dass GROHE[4] der erste war, der bei Tieren Schimmelerkrankungen durch Injektion von Sporen experimentell erzeugte und wie durch die Arbeiten GRAWITZS[5], LICHTHEIMS[11] und BAUMGARTENS besonders auch in ätiologischer Beziehung schnell Licht über unerklärliche Widersprüche in der Lehre geschaffen wurde. Besonders durch LICHTHEIMS und seiner Schüler Arbeiten wurde die Thatsache festgestellt, dass die Injektion von Sporen gewöhnlicher Schimmelpilze, selbst in größter Menge der Blutbahn einverleibt, reaktionslos von den Versuchstieren vertragen wird, während die Injektion pathogener Schimmelpilze in genügender Menge den Tod der Versuchstiere in wenigen Tagen herbeiführt, und dass die klinischen Erscheinungen und die Sektionsbefunde nach der Art der Schimmelpilzsporen erheblich voneinander abwichen.

Wenn man Schimmelsporen von einer pathogenen Aspergillus- oder Mucorart Kaninchen in die Blutbahn in genügender Menge beibringt, so vergehen zunächst 24 Stunden, in denen keine krankhaften Symptome bemerkt werden. Nach dieser Latenz stellen sich folgende Erscheinungen ein:

Bei Mucorsporen: Fresslust vermindert. Mattigkeit, hochgradige Nierenschwellung durch Palpation nachweisbar. Das Tier sitzt zusammengekauert in der Ecke, nach 48—72 Stunden exitus.

Bei Aspergillus: Mattigkeit. Die Tiere liegen auf einer Seite mit schiefgestelltem Kopf. Lateraler Nystagmus. Rollbewegungen bei Versuchen, die Zwangslage zu ändern. Gleichgewichtsstörungen persistieren bis zum Exitus nach 72 Stunden. Bei Aspergillus nidulans fehlt die Gleichgewichtsstörung (Lindt[12]). S. S. 559.

Diesem verschiedenen Verhalten der klinischen Erscheinungen entspricht auch das verschiedene pathologisch-anatomische Bild.

Die Gleichgewichtsstörungen bei dem Aspergillussporentier finden ihre Erklärungen in der Lokalisation der Pilze im Labyrinth (Lichtheim).

Die sonstigen Verschiedenheiten gehen aus folgender Zusammenstellung hervor:

Mucor.	Aspergillus.
Meist größere Herde in der hochgradig geschwollenen Niere.	Kleine Herde in den Nieren. Allgemeinerkrankung der Niere tritt zurück.
Nierenbecken mit Pseudomembranen bedeckt.	Herzmuskel und quergestreifte Körpermuskeln stark befallen.
Hämorrhagische Nephritis.	Inneres Ohr.
Hämoglobinhaltiger Urin, neben roten Blutkörperchen.	
Lymphatischer Apparat des Darmkanals ist befallen.	
Die Mesenterialdrüsen und die Darmwand selbst.	
Die Peyerschen Plaques ähnlich wie beim Typhus.	
Leber und Milz häufig makroskopisch unverändert.	

Die histologischen Veränderungen der Erkrankung sind natürlich nach der Intensität der Erscheinungen verschieden hochgradig. In der Mucorniere zeigt die mikroskopische Untersuchung die Durchwachsung der ganzen Niere mit unseptierten Mycelien. Die Glomeruli sind in erster Linie befallen, die dort ausgekeimten Mycelien wachsen in das umgebende Gewebe und gelangen in die Harnkanälchen des Labyrinths wie der Markstrahlen, dann in die Tubuli recti des Marks. Sie steigen in den Sammelröhren herab bis zur Papille und erreichen so das Nierenbecken, wo sie die Pseudomembranen bilden helfen. Außerdem finden sich die histologischen Befunde der akuten parenchymatösen Nephritis. Die Kernfärbbarkeit hat allgemein gelitten. Die Mesenterialdrüsen enthalten gleichfalls viel Mycelherde im Lymphsinus, wie in den Follikularsträngen.

Peyersche Plaques zeigen hochgradige Veränderungen und Pilzmycelien auch dann, wenn man makroskopisch keine Veränderung findet. Die Darmschleimhaut ist gleichfalls stark von Mycelien durchzogen, sie sprießen im Innern der Follikel empor, umspinnen die Drüsen und gelangen dann zur Oberfläche. Auch die Exkremente sind pilzhaltig. Die Kernfärbung hat überall gelitten.

Milz, Leber, Knochenmark und alle übrigen Organe sind meist völlig frei, nur ausnahmsweise sind noch mikroskopisch Mycelien in Leber, Lunge oder Milz.

Im Gegensatz zu den Mucornieren sehen wir bei den Aspergillusnieren keine so allgemeine nephritische Veränderung, sondern eine mehr herdförmige, auf die Pilzherde beschränkte. Diese sind besonders in der Rinde. Auch hier sehen wir die Fäden aus den Glomerulis herauskeimen und in den Harnkanälchen abwärts ziehen, sie erreichen aber nicht wie bei den Mucornieren die Papille. Die nephritischen Veränderungen sind ebenfalls die der akuten parenchymatösen Nephritis. Die Kernveränderungen sind auch hier deutlich ausgeprägt, vielleicht etwas weniger intensiv als bei den durch Mucor gesetzten Veränderungen. Ueberall in der Nähe der Pilze werden kleinzellige Infiltrationen bemerkt. In den Muskeln sind die Pilzfäden bei Färbung deutlich zu erkennen. Man bemerkt hier Undeutlichwerden der quergestreiften Muskulatur und auch Kleinzelleninfiltration. Derselbe Befund im Psoas, Zwerchfell u. s. w. Leber und Lunge meist frei, bei Aspergillus nidulans scheinen auch hier schon makroskopisch nachweisbare Herde vorzukommen (Eidam). Eiterung oder Abszesse erzeugen die Schimmelpilze nie.

Die einzelnen Arten der pathogenen Schimmelpilze sind nicht für alle Tierarten pathogen, auch nicht im gleichen Grade bei empfänglichen Tieren. So sind Hunde gegen Mucor immun, gegen Aspergillus nicht, Kaninchen sind kolossal empfänglich für Mucor, weniger für Aspergillus. Für Aspergillus sind außerdem folgende Tiere empfänglich Katzen (Nieren und Herzmuskel), Meerschweinchen und Vögel. Mäuse scheinen immun.

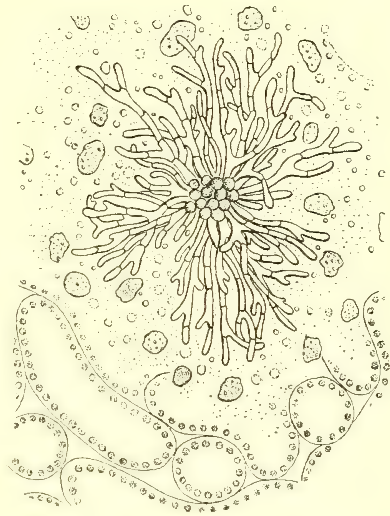


Fig. 28. Schnitt durch einen Herd von Aspergillus fumigatus aus der Lunge eines 72 Stunden nach Sporeninhalation verendeten Kaninchens. Vergr. 500. Nach List.

Die Immunität der Muskeln der Versuchstiere bei Mucor ist nur eine scheinbare. Legt man die Mucorsporen vor dem Injizieren in Wasser und lässt sie quellen, so werden auch die Muskeln der Versuchstiere befallen: die kleinen Mucorsporen können die Gefäße der Muskeln passieren, die gequollenen nicht, sie bleiben in den Muskelkapillaren stecken und keimen aus (Ribbert[15]).

Einer besonderen Erwähnung bedürfen die sogenannten actinomycesähnlichen Wucherungen, wie sie in der Lunge der Versuchstiere gefunden werden, wenn man kleinere Mengen Sporen eingeführt hat und die Tiere deshalb länger am Leben bleiben. Sie bestehen aus einem kreisrunden Centrum (den gekeimten Sporen), von welchem nach Art der Strahlen eines Sterns nach allen Seiten dünne fädige Ausläufer divergieren. Fig. 28. Wenn die Enden, wie es oft vorkommt, keulenförmig angeschwollen sind, so zeigen sie in der That Aehnlichkeit mit Actinomycesdrusen. Indes ist das Centrum bei diesen keine Spore, sondern besteht gleichfalls aus Keulen oder feinen Mycelfäden. Sie kommen besonders häufig und schön bei Aspergillusmykosen vor, und nehmen die Anilinfarben sehr kräftig an. Sie sind als Degenerationsformen aufzufassen und finden sich häufig in Riesenzellen, auch mit Leukocytenwall umgeben, (Ribbert), aber auch frei.

Während die bisher beschriebenen experimentell erzeugten Mykosen dem natürlichen Infektionsmodus wenig entsprechen, sind die nun zu beschreibenden Arten der Infektion den natürlich beobachteten Erkrankungen ähnlicher.

Zunächst die

künstlich bei Tieren hervorgerufene Schimmelerkrankung der Hornhaut.

Sie ist besonders gut geeignet, um die pathologischen Veränderungen, die die Pilze setzen, zu beobachten. Bei Einspritzungen von Sporen in die Cornea entstehen am Depot der Sporen zunächst Leukocytenansammlung; von da aus wachsen die Mycelien nach allen Seiten und bewirken Nekrotisierung des Hornhautgewebes. Um die nekrotisierte Zone entsteht ein dichter Leukocytenwall. Eiterung oder Einschmelzung wird nicht beobachtet, höchstens infolge sekundärer Eindringlinge. Es entsteht aber häufig eine starke fibrinöse Ablagerung in der vorderen Augenkammer und dem Glaskörper. Die lokale Krankheit kann durch Uebergang auf den Glaskörper zu einer allgemeinen Mykose mit tödlichem Ausgang führen.

Inhalationsmykosen der Vögel.

Durch Verstaubung von pathogenen Schimmelpilzsporen in Gläsern, wo Vögel untergebracht waren, erzeugte Schütz[16] tödlich endende Lungenmykosen bei den Versuchstieren. Kleine Vögel erkranken schon nach 15 Minuten langer Inhalation und verenden nach 2—3 Tagen, Tauben nach 3 Tagen. Die Sektion ergiebt die Zeichen der Pneumonie mit schlaffer Hepatisation. Die Pneumonie ist der katarrhalischen der Kinder vergleichbar, mit der Lupe bemerkt man in den roten hepatisierten Lungenteilen kleine graue Flecke mit diffusen Rändern. Diese grauen Flecke erweisen sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Flechtwerk von Mycelien. Um die Oeffnungen der Lungenpfeifen, die mit ersteren in Verbindung stehenden Gänge und die um die letzteren gelegenen Alveolen waren gleichfalls Fäden des Mycels sichtbar. Die Fäden waren in kleinere und größere Blutgefäße hineingewachsen, ein Befund, der die Möglichkeit der Entstehung metastatischer Herde offen lässt. Die Vögel starben aber zu schnell, so dass Metastasen nicht in facto beobachtet wurden.

Litteratur.

[1] Baumgarten & Müller, Versuche über akkomodative Züchtung von Schimmelpilzen. Berl. klin. Wochenschr., 1882, Nr. 32. S. auch geschichtl. Uebersicht. — [2] Fraenkel, A., Bakteriologische Mitteilungen. Verhandl. d. Vereins f. innere Med., Sitzung am 13. Juli 1885. Deutsche med. Wochenschr., 1885, S. 346, Nr. 31. — [3] Gaffky, Experimentell erzeugte Septikämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und akkomodative Züchtung. Die künstliche Anzüchtung gewöhnlicher Schimmelpilze zu Krankheitserregern. Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, S. 126, 1881. — [4] Grohe & Block, Experimente über die Injektion der Pilzsporen von Aspergillus glaucus und Penicillium glaucum. Berl. klin. Wochenschr., 1870, Nr. 1. — [5] Grawitz (außer den im geschichtl. Teil angeführten Arbeiten), Experimentelles zur Infektionsfrage. Berl. klin. Wochenschr., 1881. — Ders., Die Anpassungstheorie der Schimmelpilze und die Kritik des Kaiserl. Gesundheitsamtes. Berl. klin. Wochenschr., 1881, Nr. 45. — [6] Hügemeyer, Ueber Abschwächung pathogener Schimmelpilze. Bonn 1888. — [7] Heider, Ueber das Verhalten der Ascosporen von Aspergillus nidulans im Tierkörper. Centralbl. f. Bakt., 1890. — [8] Kaufmann s. geschichtl. Uebersicht u. Nouvelles expériences sur l'injection de spores d'Aspergillus glaucus. Lyon médical, 1882, Nr. 10. — [9] Koch, Entgegnung auf den von Dr. Grawitz in der Berl. med. Gesellsch. gehaltenen Vortrag über die Anpassungstheorie der Schimmelpilze. Berl. klin. Woch., 1881, Nr. 52. — [10] Leber s. geschichtl. Uebers. — [11] Lichtheim s. geschichtl. Uebers. — [12] Lindt s. geschichtl.

Uebers. — [13] Nippen, Beitr. zur Schutzimpfung, D. Bonn 1888. — [14] Olsen & Gade, Un dersogelser over Aspergillus subfuscus som patogen mugsop. Nord. med. Arkiv, 1886. Cit. nach Baumgarten, Jahresber. II, 326. — [15] Ribbert, Ueber den Untergang pathogener Schimmelpilze im Organismus. 59. Vers. D. Naturf., 1886. — [16] Schütz, Ueber das Eindringen von Pilzsporen in die Athmungswege und die dadurch bedingten Erkrankungen der Lungen etc. Mittheil. a. d. kaiserl. Gesundheitsamt, 1884, S. 208. — [17] Ziegenhorn s. Litteratur z. Allgemeines.

2. Gruppe. Der Soorpilz.

Hauptlitteraturübersicht und Geschichtliches.

Wie in der vormikroskopischen Zeit unter dem Namen Tinea alle möglichen klinisch verschiedenen Hautkrankheiten zusammengefasst wurden und erst mit der Einführung des Mikroskops in die Diagnostik die Tinea favosa von den Impetigines abgetrennt wurde, so fasste man auch früher unter dem Namen Aphthen alle möglichen Affektionen der Mundschleimhaut zusammen und trennte von diesen erst den »Soor«, als der Erreger von Langenbeck[51] & Berg[6] (1839 u. 1841) entdeckt war. Kehrer macht in seiner schönen Untersuchung über den Soorpilz mit Recht darauf aufmerksam, dass der einfache, unbefangene Sinn des Volkes schon längst eine Aehnlichkeit von Soor und Pilzen geahnt haben müsse, da ja seit lange die charakteristische Mundschleimhauterkrankung mit dem Namen Schwämmchen bezeichnet wurde. Indes hebt er hervor, dass auch Aerzte, nämlich Jahn[45] 1816 und Buchner[10] 1841, schon vor Bekanntwerden der Entdeckung des Soorpilzes, dessen Schwammnatur behauptet haben.

Man kann die Geschichte des Soorpilzes in drei Perioden einteilen: die erste von 1839—1877, die zweite von 1877—1893, die dritte von da bis auf die Gegenwart.

Aeltere Litteraturangaben finden sich im Index-Catalogue of the Library of the Surgeon-General's Office (Washington 1880) vol. I, pag. 486 u. 487. Unter den dort verzeichneten Arbeiten sind hervorzuheben zunächst die von den Entdeckern Langenbeck und Berg. Langenbeck hielt den Soorpilz, den er bei einem Typhuskranken gefunden hatte, für die Ursache des Typhus, Berg dagegen für die Ursache der Schwämmchen. Die ersten Untersuchungen Bergs wurden in Paris in dem Hôpital des enfants trouvés vorgenommen und dann in Stockholm an dem dortigen Kinderhospital fortgesetzt. Von ihm stammen die ersten positiven Uebertragungsversuche des Soors von kranken Kindern auf gesunde Säuglinge (1841). Bestätigungen betreffs des Vorhandenseins des Pilzes in den Schwämmchen brachten die Arbeiten von Oesterlein[63], Gruby[34], Hannover[38] und Hönerkopff[44] alle im Jahre 1842—43. Grubys Arbeit muss deshalb hervorgehoben werden, weil in ihr zuerst von einer botanischen Bestimmung des Soors die Rede war. Gruby nannte ihn Aphtaphyte und stellte ihn in die Nähe von Sporotrichum; Robin[73] (1847) gab eine genaue Beschreibung des Pilzes mit Abbildungen, zählte ihn zu den Oidien und nannte ihn (1853) Oidium albicans. Diesen Namen hat der Soor bis zum heutigen Tag am treuesten bewahrt. Von den Arbeiten der folgenden Jahre muss zunächst auf einen wichtigen Sektionsbefund Virchows[92] hingewiesen werden, bei dem er ein Hineinwachsen der Soorfäden in das submucöse Gewebe des Oesophagus verzeichnete und auf die erste Beobachtung von Soormetastasen durch

Zenker[96] (1861) (im Gehirn eines alten, heruntergekommenen Mannes, der an Rachensoor gelitten hatte). E. Wagner[95] berichtet 1868 über einen ganz ähnlichen Fall, in welchem er bei einem Kinde die Soorfäden von dem Bindegewebe der Speiseröhre aus sogar in die Blutgefäße hinein gewachsen fand (vgl. auch Parrot[66] und Vogel[93]).

Weniger wichtig sind die nun folgenden Arbeiten von Burchardt, Hallier[37] und Quinquaud[69]. Hallier (1866) bestimmte den Pilz als Stemphylium polymorphum, Quinquaud als Syringospora. Letzterer Forscher machte vergebliche Versuche, Soor auf Erwachsene, Meerschweinchen und Hunde zu übertragen. Wichtiger ist die Arbeit von Hausmann[41] aus dem Jahre 1870, welcher den Pilz in der Vagina, besonders schwangerer Frauen, nachwies und ihn vom Mund des Säuglings auf die Vagina mit positivem Erfolg übertragen konnte.

Mit dem Jahre 1877 beginnt eine neue Periode in der Geschichte des Soorpilzes: Die Reinzüchtung des Pilzes durch Grawitz[32] und erfolgreiche Uebertragung der Reinkulturen auf Kaninchen und junge Hunde. Grawitz hielt den Pilz für eine Mykodermaart, Reess[71], der ihn bei den Saccharomyceten untergebracht wissen wollte, bestritt die Richtigkeit dieser Auffassung, und es kam dann zwischen ihm und Grawitz zu einer Polemik über diese botanischen Streitpunkte. Kehrer (1883) war der erste, der die Kulturversuche Grawitzs genau wiederholte, wichtige morphologische und physiologische Eigenschaften des Soorerregers beschrieb und ihn in der Luft von Krankenzimmern u. s. w. nachwies. Bestätigt durch Lebrun 1883. Mit der botanischen Stellung des Soorpilzes befasste sich Kehrer nicht, während Plaut[68] dieselbe (1885) zum Gegenstand einer kleinen Monographie machte. In dieser Studie suchte er den Beweis zu führen, dass Soor mit Mycoderma vini Cienkowsky nicht identisch sei, dass er vielmehr Aehnlichkeit mit einer von Hansen[39] inzwischen entdeckten Monilia zu erkennen gebe. In einer zweiten Monographie (1886) berichtete er, dass es ihm gelungen sei, mit einer von Botanikern als Monilia candida Bonorden[9] bestimmten Art auf dem Kropf von Vögeln und im Auge von Kaninchen Mycelwucherungen zu erzeugen, die von den durch Soor hervorgerufenen nicht zu unterscheiden waren. In die Jahre 1885/86 fallen dann die Untersuchungen von Stumpf[84], Baginsky[4], Klemperer[18], Escherich[22], Grawitz[32], Fischl[24] u. s. w. Stumpf hielt die Soorhefe und die Soormycelien für zwei verschiedene Pilze, Baginsky und Klemperer wiesen diese irrige Auffassung zurück und letzterer erzeugte zuerst durch Impfung der Soororganismen in die Blutbahn des Kaninchens eine Mycosis generalis des Soors, was Grawitz vergeblich versucht hatte. Escherich fand in dem diarrhoïschen Stuhl eines Säuglings, wiederholt auch in den Plattenkulturen aus roher Milch, einen Pilz, der von Dr. Will[22] als Monilia candida Hansen bestimmt wurde. Grawitz prüfte seine Versuche aus dem Jahre 1877 mit den neuen Kochschen Methoden nach und konnte seine früheren Befunde, Soor betreffend, durchaus bestätigen. Die Identitätserklärung des Soors mit Mycoderma vini ließ er fallen. Fischls statistischer Beitrag zur Frage der Prophylaxe der Mundkrankheiten der Säuglinge spricht sich gegen die Mundwaschungen aus, weil dadurch ein Mundkatarrh geschaffen wird, den er mit Eppstein[20] (1880), Soltmann[80] u. a. für eine unerlässliche Bedingung des Soorwachstums hält.

Im Jahre 1889 berichtete Heller[42] auf der Naturforscherversammlung in Heidelberg über das Eindringen von Soorfäden in und durch die Blutgefäße und bewies, dass es sich nicht um einen postmortalen Vor-

gang dabei handeln könne. Metastasen konnte er bei seinen Fällen nicht nachweisen. Diese Befunde HELLERS sind für die Weiterentwicklung unserer Kenntnis von der Soorkrankheit von großer Bedeutung gewesen und besonders hat sich die schon damals ausgesprochene Ansicht, dass den pathogenen Bakterien durch die Soorfäden Bahnen eröffnet werden, in die Gewebe einzudringen, als vollständig richtig erwiesen. Schon im folgenden Jahr konnte SCHMORL[77] bei einem an Typhus abdominalis gestorbenen Mädchen, das neben einer ausgedehnten diphtheritischen Verschorfung der Rachenschleimhaut Soorwucherungen im Mund, Rachen und Oesophagus aufwies, Soormetastasen in der Niere und der Milz antreffen, vergesellschaftet mit Streptokokken und Staphylokokken (in der Milz mit Typhusbazillen). Auch die neuerdings von der französischen Schule gemachten Beobachtungen bei mit Soor komplizierten oder, wie auch einige Forscher meinen, durch Soor hervorgerufenen Anginen, stützen die Ansicht von dem verhängnisvollen Einfluss der Soorfäden auf die Verbreitung der Keime im Organismus. Soormetastasen sind außerdem noch von GUIDI[35] 1896 (6 Fälle) und von PINEAU[67] 1898 (1 Fall) beschrieben worden.

Von hervorragender Wichtigkeit sind die Studien von LINOSSIER & ROUX[56] aus den Jahren 1889/90 über morphologisches und biologisches Verhalten des Soorpilzes. Es sind dies die genauesten und ausgedehntesten Versuche, die bis jetzt überhaupt über den Pilz gemacht wurden. Als besonders wichtig seien folgende Punkte hervorgehoben. Zunächst zeigte es sich aus den verschieden angewandten Nährmitteln, dass der feste Nährboden sich besser eignet, als der flüssige, da der Soorpilz keine Mykodermahaut bilden kann und des Sauerstoffes zu seiner Entwicklung notwendig bedarf. Er wächst in reinem Sauerstoff besser als in Atmosphäre. Auf Runkelrübe nehmen die Hefenkolonieen des Soors eine rosa Fleischfarbe an, auf NOEGGERATHscher kolorierter Peptongelatine wächst er mit violettem Mittelstreifen mit weißen Ausbuchtungen. Diese beiden Merkmale sind von differential-diagnostischer Bedeutung. Sehr genau studierten die Verfasser die schon von GRAWITZ, KEHRER[46], PLAUT und BAGINSKY gesehenen und verschieden gedeuteten eigentümlichen Kapseln, welche sie als Chlamydosporen bezeichneten. Sie beobachteten auch Auskeimen derselben. Betreffs der verschiedenen Wuchsformen des Soorpilzes stellten sie folgendes Gesetz auf: »Die Komplikation der Wuchsformen des Soorpilzes wächst parallel dem Molekulargewicht des zugeführten Nährstoffs«. Die verschiedenen Kulturen sind hinsichtlich der Neigung, ihre Formen zu ändern, nicht gleich geartet, nicht einmal immer alle Zellen derselben Aussaat, mitunter filamentiert nur eine einzige unter ihnen, die doch unter den gleichen Bedingungen, wie alle anderen, wächst. Diese Eigenschaften werden vererbt und dauern viele Generationen hindurch. Der Soorpilz zeigt also die Neigung Varietäten zu bilden in hohem Grade! Ferner ist der Soorpilz sicher kein Saccharomycet, da Verfassern die Erzeugung von Askosporen nicht gelang und Soor Alkohol verarbeitet (Hefe nicht), während Hefe Erythrit assimiliert, Soor nicht; von den Schimmelpilzen unterscheidet er sich auch, indem er weder Essigsäure noch Nitrate als Nährmittel verwenden kann. Der Chlamydosporenbildung nach möchten Verf. dem Pilz seine Stellung neben den Mucorineen anweisen, sie verhalten sich aber noch abwartend. An eine Identität des Soorpilzes mit Monilia candida glauben die Verf. nicht, da weder die Beschreibung noch die Abbildungen, die COSTATIN von diesem Pilze gäbe, eine Annäherung des Soors an denselben rechtfertigen.

Mit den Studien von Brebeck & Fischer[23] beginnt die letzte Periode in der Geschichte des Soors.

Bei der Besprechung der Arbeiten von Linossier & Roux hatten wir bereits gesehen, dass der Soorpilz zu Varietätenbildung neige. Brebeck & Fischer konnten in der That zeigen, dass zwei morphologisch wohl unterscheidbare Pilze als echte Soorerreger anzusprechen seien. Sie fanden in fünf Fällen den gewöhnlichen Soorpilz, in einem Fall aber eine kleinsporige Form (in Begleitung von Dematium pullulans), die in vielen Punkten von der großsporigen abweicht. Während die großsporige Varietät Bierwürzgelatine verflüssigte, ließ diese sie auch nach Wochen fest, während jene eine Haut auf Molken bildete, war die kleinsporige kein Kahmhautbildner u. s. w. Auch in der Pathogenität fanden sich Unterschiede. B. & F. fanden beim gewöhnlichen Erreger, im Gegensatz zu Linossier & Roux, Plaut und vielen anderen, Gebilde auf der Kahmhaut der Molke, die sie ihrem Aussehen nach für Asken mit 1—4 Sporen ansprechen zu müssen meinten. Auskeimungen dieser Gebilde beobachteten sie nicht. Der kleinsporige Soorpilz bildete keine solche Sporen, wohl weil er auch keine Kahmhaut entstehen ließ. Brebeck & Fischer rangieren deshalb den Soorerreger unter die Saccharomyceten. Eine Vergleichung ihrer Pilze mit Monilia candida Hansen ergab beträchtliche Unterschiede mit dieser in morphologischer und physiologischer Beziehung, auch zeigte sich Monilia Hansen bei Tierversuchen nicht pathogen (s. aber S. 593). Die Soorkapseln, die von allen anderen Soorforschern gesehen wurden, konnten sie nicht finden, was als sehr auffallend bezeichnet werden muss. Wir müssen nämlich annehmen, dass Brebeck & Fischer diese Gebilde entweder für Askosporen gehalten haben, was sie zweifellos nicht sind, oder dass damals ihre Stämme die Fähigkeit nicht besaßen, Chlamydosporen zu bilden. Der von Král mir als Sacch. liqu. Brebeck-Fischer zugeschickte Stamm bildet die Chlamydosporen jetzt in so reichlicher und typischer Weise, dass ich nicht annehmen kann, dass sie von diesen Forschern einfach übersehen sein sollten.

Brebeck & Fischer gebührt das Verdienst, durch ihre Arbeit darauf hingewiesen zu haben, dass zwei morphologisch außerordentlich verschiedene Pilzvarietäten in den Soorplaques vorkommen können. In der That sind in der darauf folgenden Zeit mehrere Arbeiten über Soor mit so verschiedener Darstellung des Soorpilzes in morphologischer, physiologischer und pathologischer Beziehung erschienen, dass sie kaum eine andere Erklärung zulassen, als die Annahme verschiedener Varietäten.

Um Arten handelt es sich nicht, denn wir ersehen aus diesen Arbeiten, dass es sich um Unterschiede handelt, wie sie Linossier & Roux bei Soorkonidien beschrieben, die von denselben Stammzellen herrührten (s. S. 577). So fand Noisette[67] in 31 Fällen von Soor 19mal die Monilienform (Soorkonidien und Fäden), 12mal nur Soorkonidien und ganz selten Fadenbildung allein, Frisch einen Pilz ohne Pathogenität, der nach Paltaufs Untersuchungen absolut kein Gärungsvermögen zeigte, in den Größenverhältnissen aber mit dem gewöhnlichen Soorerreger übereinstimmt. Olsen[64] zwei verschiedene Pilze mit verschiedenen morphologischen, physiologischen und pathologischen Eigenschaften, Galli-Valerio[29] einen kleinsporigen Pilz, v. Stoecklin[82] und viele andere nichttierpathogene Arten u. s. w.

Außer diesen Arbeiten sind aus der neuesten Zeit noch die sehr sorgfältigen Studien von Stooss[83] zu erwähnen, die, wie wir noch sehen wer-

den, unsere Kenntnisse über die Soorkrankheit wesentlich erweiterten. Auch die französische Schule ist jetzt lebhaft beschäftigt, die Sooranginen und besonders die generalisierte Soormykose bei Mensch und Tier, sowie die Toxizität der Soorerreger zu erforschen, und die Arbeiten von Grasset[31], Ostrowsky[65], Pineau, Noisette und Daïreuva[17] machen es sehr wahrscheinlich, dass der Soor nicht nur mechanisch und durch Metastasenbildung, sondern auch chemisch durch seine Stoffwechselprodukte nach Art vieler pathogener Bakterien wirksam ist.

Endlich müssen wir aus dem Jahre 1899 über die botanischen Studien Vuillemins[94] berichten, der beim Soorpilz wohl charakterisierte 4sporige Asken fand, die sich frei oder an Fäden oder aus Chlamydosporen entwickeln können. Er weist demnach dem Pilz seine Stellung im System bei den Endomyceten, also bei den Exoascis an und benennt den Pilz Endomyces albicans.

Morphologie.

Am häufigsten findet sich bei der Soorerkrankung zweifellos **die grofssporige Varietät.** Es ist dieselbe, die Kehrer, Plaut, Stumpf, Baginsky, Klemperer, Fischl, Soltmann, und viele andere beschrieben haben und identisch mit der verflüssigenden Art von Brebeck-Fischer.

Der Pilz erscheint sowohl in der Läsion, als auch in den Kulturmedien als Hefe und Mycelbildner.

Stumpf war dadurch verleitet worden, zwei verschiedene Pilze anzunehmen, von den anderen Soorforschern aber hat kein einziger diese beiden Wuchsformen für zwei verschiedene Pilzformen erklärt. Ich muss das hier betonen, da Giuseppe Cao[13] in seiner Arbeit über Oidien und Oidiomykose Grawitz, Klemperer und Plaut vorwirft, sie hätten beide Formen als verschiedene Pilze angesehen. Nicht Baginsky, wie Cao meint, sondern gerade Grawitz hat den Zusammenhang der Hefe mit den Fäden gleich in seiner ersten Arbeit betont (vor ihm schon Robin und viele andere), und man kann kaum verstehen, wie Cao zu diesem Irrtum kommt, wenn man nicht seine übrigen Litteraturangaben sich ansieht und bemerkt, dass dieselben an Ungenauigkeit alles bis jetzt Dagewesene überbieten.

Die Hefenzellen sind meiner Messung nach 5—6 μ lang und 4 μ breit, haben also eine etwas ovale Form, und sind in nichts von anderen Hefezellen zu unterscheiden, weder durch die Fortpflanzung noch dem äußeren Aussehen nach. (S. Fig. 36.)

Die Soorfäden sind von sehr verschiedener Länge und Dicke und können alle Uebergangsformen zwischen typischem Mycel und Sprossmycel zeigen. Sie sind doppelt konturiert und enthalten die Einschlüsse, die auch sonst Mycelfäden enthalten, Tröpfchen, Granula und Vakuolen (s. Taf. I, Fig. 2 u. 3). Durchwachsungen kommen vor. Ob endogene Sporenbildung erfolgt ist noch zweifelhaft. Man bemerkt oft im Innern des Mycels runde konidienartige Gebilde (schon von Robin & Quinquaud beobachtet, auch von mir abgebildet und später von Stoecklin und Daïrreuva beschrieben), die von Vuillemin, da er einen Kern nachgewiesen hat, für echte endogene Sporen gehalten werden. Daïreuva fand sie im Abszesseiter beim Kaninchen.

Die Hefensprossung erfolgt nach dem Rouxschen Gesetz, besonders in Alkohol, Glycerin, milchsaurem Natron u. s. w., während der Zusatz von Rohrzucker, arabischem Gummi oder Dextrin die Fadenbildung begünstigt. Man findet aber auch in den hefebildenden Flüssigkeiten sehr



Fig. 33. Coremiumbildung bei Soor (verfl. Variet.). Zeiss, A., Ocul. 4. Plattenkultur.

Fig. 34. Tiefe Plattenkultur von Soor (verfl. Variet.) mit Chlamydosporen. Zeiss, A., Ocul. 4.

Die Farbe der Kolonieen variiert nach dem verwandten Nährboden, erscheint z. B. bei dunklerer Bierwürzgelatine rötlich (Taf. VII, Fig. 175),

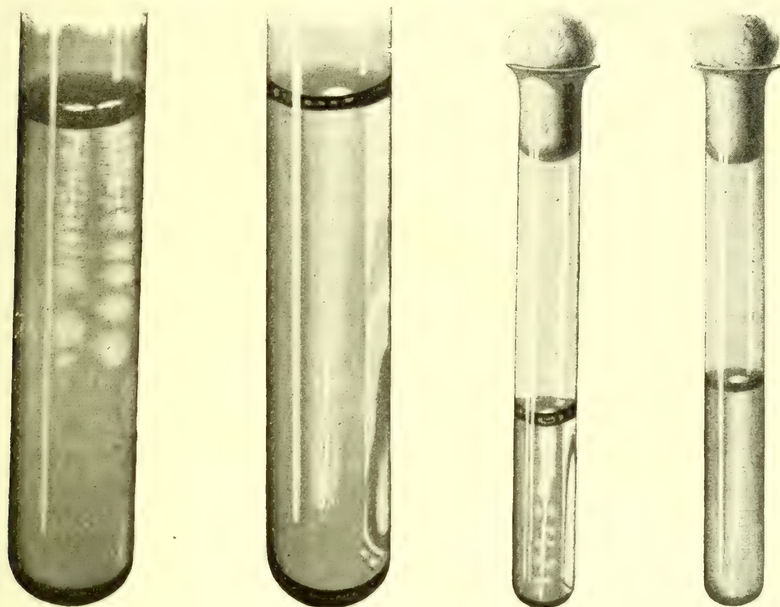


Fig. 35. Stichkulturen von

Monilia candida Hansen auf Gelatine. Monilia candida Bon. auf Agar. Soor auf Gelatine. Soor auf Agar.

bei hellerer weißlich, bei Rübengelatine fleischrot, auf gewöhnlicher Nährgelatine schneeweiß (Taf. VII, Fig. 183), auf Agar grauweiß u. s. w. Der Geruch aller Soorkulturen ist angenehm säuerlich. Auf Stichkulturen in Gelatine ergiebt sich das von vielen für Soor charakteristisch gehaltene Bild, das aber, wie BREBECK & FISCHER, erwähnen, auch vielen anderen Pilzen gemeinsam ist (Fig. 35). Bierwürzegelatine wird langsam verflüssigt, die Verflüssigung ist bei Stichkulturen am 4.—6. Tage schon deutlich wahrnehmbar, es handelt sich nicht um eine richtige Verflüssigung, wie sie z. B. bei Staphylokokken stattfindet, sondern mehr um eine Erweichung. Gewöhnliche Gelatine wird nicht verflüssigt, in der Regel auch nicht erweicht.*) Auf Agar sehen die Kulturen ganz ähnlich aus, wie auf der Gelatine. Auf der Oberfläche: flächenartige oder knopfförmige Ausbreitung, in der Tiefe: zierliche, baumartige Verzweigungen; Wachstum schneeweiß (Fig. 35). In Flüssigkeiten entstehen

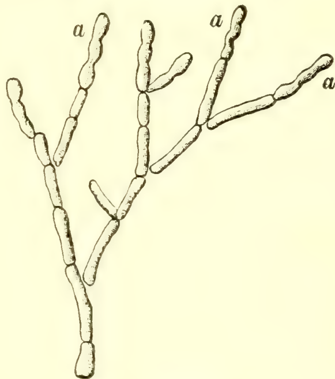


Fig. 35a. Monilia candida Bonorden. Bei *a* Konidien in der Abschnürungsphase. (Nach BONORDEN.)

*) Wenn man aber eine tiefe Schale mit 1% Traubenzuckergelatine mit zahlreichen Stichen impft, dicht nebeneinander, so stellt sich nach 3 Wochen Erweichung der Gelatine ein unter Bildung massenhafter Chlamydosporen.

meist am Boden der Kulturgefäße Flocken von gelblichweißer Farbe, Kahmhautbildung nicht oft und wenn, dann schwach. Auf Molke ist es mir nicht gelungen, Kahmhaut zu erzeugen. FISCHER dagegen hat solche bekanntlich beobachtet und in den Kahmhäuten die Askosporen gefunden. Da ich glaubte, nicht kahmhautbildende Varietäten vor mir zu haben, ließ ich mir den verflüssigenden Soorpilz Stamm FISCHER durch KRÀL senden, hatte aber mit diesem auch keine positiven Resultate. Sobald eine Kahmhaut gebildet wurde, waren Verunreinigungen mit Spaltpilzen nachweisbar. Ich verwandte Molke, welche auf 125 ccm Milch 1 g Weinsäure enthielt und dann neutralisiert wurde. Es ist möglich, dass man bei anderer Bereitung der Molke (Alaunmolke u. s. w.) — FISCHER sagt leider nichts über die nähere Bereitung, — Kahmhäute erhält.

Auf roher Milch ist das Wachstum schlecht (ROUX & LINOSSIER), auf Speichel nach denselben gleichfalls gering, aber auf Speichelnährböden nach G. MAYER[59] günstig. Wachstum, auf gefärbten Nährboden, s. S. 577. Die Gärungsfähigkeit des Soorpilzes in gärungsfähigen Flüssigkeiten ist den Saccharomyceten gegenüber gering (REES).

Dextrin, Mannit, Alkohol, Milchsäure, Glycerin werden ohne Fermentation verbraucht. Saccharose wird vom Pilz aufgezehrt ohne Invertinbildung, dagegen vergärt er Traubenzucker, Lävulose, Maltose, aber langsam und in kleiner Menge.

Von anderen Fermentationsprodukten kommen bei der Alkoholbildung vor: Essigsäure und Aldehyd. Das Maximum der Alkoholbildung beträgt 5,5%, ist also viel geringer als bei den Saccharomyceten. Alle diese chemischen Wirkungen des Soorpilzes auf sein Nährmedium erinnern gar nicht an Saccharomyceten (ROUX & LINOSSIER). Wachstum auf Kartoffeln verschieden, oft mehlartig. Das Wachstum auf den übrigen Nährböden bietet wenig Charakteristisches. Genaue Angaben darüber finden sich bei LINOSSIER & ROUX und bei PLAUT. Was die Gärung des Soors anlangt, so sind die Ansichten der Forscher sehr geteilt.

Nach BREBECK & FISCHER vergärt der Soorpilz nicht Laktose und Saccharose, wohl aber Dextrose, Lävulose und Maltose, nach ROUX & LINOSSIER vermag der Soorpilz den Rohrzucker durch die gebildete Säure zu invertieren und dann erst zu vergären. Nach PALTAUF besitzt Soor überhaupt nicht die Fähigkeit, zu gären. (Siehe unter FRISCH[28].) Nach TEISSIER[56] und FISCHER vergärt Soor Laktose nicht, nach OLSEN bildet er bei der Gärung erdbeerätherartige Substanzen u. s. w. Auch in Bezug auf die Pathogenität lauten die Angaben verschieden. (Siehe S. 593 unter Tierpathogenität.)

Die nicht verflüssigende Varietät scheint äußerst selten zu sein; außer dem Fall, den BREBECK & FISCHER (Prof. v. STARCK in Kiel) untersuchten, scheinen noch GUIDI & GALLI-VALERIO ähnliche Arten gesehen zu haben. Der Pilz, den ich aus dem Kràlschen Laboratorium unter der Etiquette »Sacch. non liquefaciens« erhielt, sieht aus wie ein Soorpilz en miniature ohne oder mit sehr seltener Fadenbildung. In Fig. 36 stelle ich die beiden Formen auf Bierwürze 8 Tage lang gezüchtet bei derselben Vergrößerung gezeichnet einander gegenüber. Die Soorkonidien dieser Varietät sind nur 1,9 bis 3,8 μ gross und runde Formen die Regel. Bierwürzgelatine wird nicht verflüssigt. Chlamydosporenbildung konnte ich bei dem Pilze ebensowenig beobachten wie Askosporen, die auch FISCHER & BREBECK nicht konstatieren konnten.

Außer diesen beiden Formen sind noch andere Varietäten beschrieben worden, wie wir schon am Ende der geschichtlichen Bemerkungen ausführten. So fand NOISETTE unter 31 Fällen von Soor 12 mal nur Hefe, 19 mal Hefe

und Fäden, ganz selten Fäden allein. In 61,19 % Fäden und Hefen, in 28,7 % nur Hefen. — Auch in morphologischer und biologischer Beziehung unterschieden sich die gefundenen Keime voneinander durch Größe, Wachstum, Pathogenität u. s. w. So erwiesen sich die von Stöcklin bei Angina isolierten Formen sämtlich als nicht pathogen und auch die aus Blasensoor stammenden (Frisch — Paltauf) ergaben, Tieren intravenös injiziert, keine Krankseitserscheinungen. Noisette hat nun, wie wir S. 596 sehen werden, eine spezifische Serumreaktion zur Unterscheidung der Arten angewandt und kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Resultat: Il n'y a donc

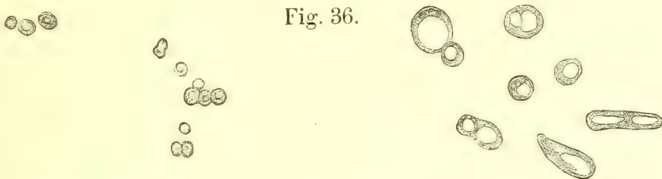


Fig. 36.

Nicht verflüssigende Varietät. Verflüssigende Varietät.
Vergr. Zeiss, Apochromat 8, Ocul. 4.

pas un saccharomyces albicans: c'est une classe qui comprend des variétés. Es bedarf wohl kaum der Bemerkung, dass die Frage, ob es sich beim Soorpilz um Arten oder Varietäten handelt, falls die spezifische Reaktion wirklich für jede abweichende Form existiert, im Sinne der Mehrheit der Arten entschieden wäre. Bei der Schwierigkeit aber, welche Tierexperimente überhaupt und besonders jene bieten, die sich mit der Erzeugung von Immunstoffen im Tierkörper befassen, ist es selbstverständlich notwendig, dass die Noisetteschen Resultate mehrfach von verschiedenen Seiten bestätigt werden, bevor wir aussprechen können, das klinische Bild des Soor kann durch verschiedene Pilzarten erzeugt werden. Bis dahin wollen wir mit Roux & Linossier sagen, dass der Soorpilz große Neigung zeigt, Varietäten zu bilden und werden damit gewiss keinen Fehler machen.

Systematische Stellung.

Sporotrichum	Gruby, Heim
Oidium lactis (albicans)	Robin
Syringospora	Quinquaud
Stemphylium polymorph.	Hallier
Mycoderma vini	Grawitz
Monilia candida Bonorden	Plaut
Saccharomyces	Guidi, Ress, Brebeck-Fischer
Dematium albicans	Laurent [53]
Mucor	Linossier, Roux
Endomyces albicans	Olav Olsen, Vuillemin.

Ein Blick auf diese Tabelle zeigt, dass wohl kaum ein Pilz so sehr Wandlungen in seiner systematischen Stellung ausgesetzt gewesen ist, wie der Soorpilz. In der That sind die Schwierigkeiten, einem unbekannten Pilz seine Stellung im System anzuweisen, schon an und für sich hervorragend, sie wachsen aber natürlich noch, wenn ein Pilz, wie der unsere, polymorph ist, d. h. Varietäten oder gar Arten gebildet hat. Uns Mediciner und Hygieniker interessiert es aber außerordentlich zu wissen, wo ein Pilz im System steht, weil wir dadurch Aufschluss zu bekommen hoffen, ob und unter welchen Verhältnissen der Parasit als Saprophyt oder als anderweitiger Parasit lebt.

Wir müssen ja annehmen, dass Parasitismus aus dem Saprophytismus entstanden ist, eine Ansicht, die durch die neueren Forschungen BREFELDS nun auch experimentelle Stütze erhalten hat. Der Soorpilz nun ist einer von den pathogenen Pilzen, von denen wir mit Sicherheit sagen können, er muss heute noch als ungemein häufiger Saprophyt vorhanden sein, da er in der Regel nicht durch Ansteckung verbreitet wird, sondern die durch ihn erzeugte Krankheit da auftritt, wo die Verhältnisse zu seiner Ansiedelung günstig sind. Es ist also ganz natürlich, dass sich zahlreiche Forscher damit beschäftigt haben, dem Soorpilz in seinem saprophytischen Dasein nachzuspüren.

Wenn wir nun die oben angeführten Pilze durchgehen, so können wir Sporotrichum, Stemphylium, Syringospora und Oidium lactis von vornherein ausschließen. HEIM*) hat zwar geglaubt, dass Soor dem Sporotrichum vielleicht in die Nähe zu setzen sei —, wegen der Bildung seitlicher Ektosporen. Wenn wir die seitlichen Sprossen des Soors aber als Ektosporen ansehen wollen, würden wir zweifellos einen Irrtum begehen, da diese Sprossungen bei jedem Sprossmycel vorkommen und als weiter nichts als modifizierte Sprossung aufgefasst werden dürfen, abgehend von einer in die Länge gezogenen Sprosszelle (Mycelfaden). Syringospora kommt aus dem gleichen Grund nicht in Frage, Stemphylium hat braune bis schwarze Sporen und gar keine Aehnlichkeit mit Soor, Oidium (lactis) kann sehr verschiedenen Ursprungs sein und stellt eigentlich nur einen Typus der Konidiensprossung dar, der vielen Mehltaupilzen — auch dem Soorpilz eigentümlich ist. (Typ. III, S. 535.) Man wird deshalb keinen direkten Fehler machen, wenn man den Soorpilz Oidium albicans nennt, aber etwas über die natürliche Verwandtschaft im System wird durch diesen Namen nicht angedeutet. Mycoderma vini kommt gleichfalls nicht in Frage, weil es nicht pathogen ist und sich in vieler Beziehung von Soor unterscheidet. Wenig Aehnlichkeit hat der Soorpilz mit Dematium pullulans, in dessen Nähe, wie wir sahen, LAURENT ihn untergebracht wissen möchte. Nach BREFELDS Untersuchungen ist Dematium pullulans eine Nebenfruchtform von Sphaerulina intermixta, die zu den Pyrenomyceten gerechnet wird. Diese Form wird häufig in Brunnenwasser, in Brauwasser, auch in fadenziehendem Biere und Würze gefunden, ferner auf Weinbeeren und anderen Früchten. Der Pilz bildet ein verästeltes Mycel, von dem sich zahlreiche Knospen abschnüren, die sich dann wieder als Hefezellen durch Sprossung fortpflanzen. Das Mycel kann selbst in Hefezellen zerfallen, die wieder Fäden treiben oder Sprosszellen abschnüren können. Alte Fäden färben sich bräunlich oder olivengrün. Eine auch nur entfernte Aehnlichkeit mit dem Soorpilz hat Dematium pullulans nicht, ausgenommen vielleicht die Kolonie auf der Gelatineplatte. Pathogene Wirkung wurde bisher nicht beobachtet.

Zu den Mucorineen können wir den Pilz auch nicht stellen; die Chlamydosporenbildung ist vielen Pilzen, sowohl Mykomyceten als auch Phykomyceten gemein und die deutliche und schon im Anfang vorhandene Septierung des Soormycels spricht entschieden gegen eine Verwandtschaft mit den Phykomyceten. Anders verhält es sich mit Saccharomyces, da es in der That pathogene Saccharomyceten giebt und viele Saccharomycesarten morphologische Aehnlichkeiten mit Soor besitzen. Ich will hier nicht die Frage der systematischen Stellung der Saccharomyceten berühren und nur darauf hinweisen, dass sie nach BREFELD nicht als besondere Art, sondern nur als besondere Fruchtform höherer Pilze anzusehen sind. Die Endosporenbildung der Hefenkonidien ist nach ihm nichts anders, als die gelegentliche Umwandlung von

*) Lehrbuch der Bakteriologie 1898, S. 386.

Konidien in Sporangien. Eine Einreihung ins System würde der Pilz also auch dann nicht erfahren, wenn wir ihn mit BREBECK-FISCHFR und GUIDI zu den Hefen rechnen würden, wogegen sich aber absolut nichts einwenden ließe, wenn die Beobachtung von saccharomycesartigen Sporen von BREBECK-FISCHER von anderen Forschern ihre Bestätigung finden sollte. Die neueste Arbeit von VUILLEMIN hat nun zwar, wie wir sahen, Resultate ergeben, die diesen Forscher veranlassten, seinen Pilz zu den Endomyceten zu zählen. Indes fehlen auch hier noch Bestätigungen und es dürfte vor der Hand das Richtige sein, die Frage über die Stellung des Soorpilzes in der Botanik noch in suspenso zu lassen.

Zum Schlusse möchte ich aber hinzufügen, dass ich meine im Jahre 1887 ausgesprochene Ansicht, dass der Soorpilz mit gewissen Monilien identisch ist, auch heute noch aufrecht erhalte und zwar um so mehr, als sich seit dieser Zeit herausgestellt hat, dass zahlreiche Arten, die wir früher zu den Monilien rechneten, die jetzt aber von einigen mit den eben so wenig sagenden Namen Oidien, Sprosspilzen, wilde Hefen, Torulaformen bezeichnet werden, pathogen sind und pathogene Affektionen erzeugen, welche mit den von Soor hervorgerufenen die allergrößte Aehnlichkeit besitzen. Wenn diese Pilze nichts mit Soor gemein haben sollen, dann möchte ich doch die Frage mir erlauben, wo in aller Welt versteckt sich der Pilz, der in der Natur so verbreitet sein muss, wie die Sarcine, oder die rosa Hefe oder eine andere Verunreinigung unserer Platten? »Solange es deshalb nicht gelingt, Entwickelungsformen zu entdecken, die uns eine wirkliche Einreihung des Soorpilzes ins natürliche System gestatten, ist man berechtigt, ihn bei den Fungis imperfectis zu den Monilien zu stellen, die ja selbst noch gar nicht im natürlichen System untergebracht werden konnten und jedenfalls sämtlich nur Entwicklungsformen höherer, wahrscheinlich sehr gewöhnlicher Pilze darstellen.« (PLAUT, Centr. f. Bakt. u. Paras. 1892. S. 734).

A. Die Soorkrankheit als Lokalaffektion.

Vorkommen und Verbreitung. Der Soor kommt primär am häufigsten auf der Schleimhaut der Mundhöhle von Säuglingen in den ersten Lebenswochen zur Beobachtung, besonders von frühgeborenen oder sonst schwächlichen Kindern. Auch Brustkinder werden ergriffen. Sodann ist er ein Parasit der Vagina (HAUSMANN), besonders schwangerer Frauen, wo er als Vaginalsoor eine mit leichten Beschwerden verknüpfte Mykose hervorrufen, aber auch ohne Symptome zu veranlassen sich hier ansiedeln kann. Weit seltener befällt er Erwachsene und ältere Kinder, deren Organismus durch Krankheit geschwächt ist, besonders gern Diabetiker (GRAWITZ, ERNST[21]), Typhuskranke, Greise (LABOULBÈNE[50]), und endlich ist er bei katarrhalischen Anginen und im Mund gesunder Individuen nachgewiesen worden. Sekundär ist er in vielen Organen, so im Nasenrachenraum, in der Nase, im Oesophagus, in den Bronchien, in den Lungen, seltener im Magen und Darm, im Mittelohr, im Kehlkopf und auf der exkoriierten Haut beobachtet worden. Auch Metastasenbildung im Gehirn, in der Leber, den Nieren und Lungen sind, allerdings sehr selten, in der Litteratur beschrieben. Bei Tieren wird der Soor gleichfalls beobachtet, Vögel werden häufig, Kälber und Fohlen seltener ergriffen.

Die geographische Verbreitung des Soor scheint eine allgemeine zu sein. Sein Auftreten ist gewöhnlich sporadisch, in Findelhäusern und Kinderkliniken nicht selten endemisch. In der Luft solcher Anstalten ist der Soorkeim von KEHRER nachgewiesen, auch begegnet man sehr häufig sooränhlichen Keimen als zufälliger Verunreinigung beim bakteriologischen Arbeiten, indes

lässt sich der Beweis nur selten und sehr schwer führen, dass es sich hier wirklich um Soor handelt (s. S. 593).

Disposition: Die Empfänglichkeit für die Soorerkrankung ist beim gesunden Menschen und Tier gleich Null. Streicht man Soorkonidien haufenweise Tauben in den Schnabel, in die innere Nase, so ist nach 24 Stunden mikroskopisch keine Spur mehr von normalen*) Soorzellen zu erblicken, man mag mechanisch oder chemisch reizen wie man will. Nimmt man dagegen junge Tauben zu diesem Experiment, die man längere Zeit hungern und dursten ließ, so werden sie mitunter kropfsoorkrank. So gelang es auch Soltmann nicht, gesunde Säuglinge durch Hineinbringen von Soormassen auf die Schleimhäute des Mundes soorkrank zu machen, und gesunde Säuglinge, die bei einer Amme gestillt wurden, die nebenbei noch soorkranke Kinder stillte, wurden nicht soorkrank (Eppstein). Dagegen ist die katarrhalisch erkrankte Schleimhaut bei Säuglingen empfänglich. Nach Stooss gelingt die Uebertragung auf gereizte Schleimhäute (Vagina) der Kaninchen, es entstehen aber nur lockere Auflagerungen, während die Mischung pathogener Eiterkokken mit Soor fester haftende Beläge bewirken soll.

Symptome: Auf der Mundschleimhaut der Säuglinge erscheint die Pilzaffektion als Häufchenbildung von reinweißer Farbe und krümeliger, käsiger Beschaffenheit, die sich von der katarrhalisch tiefdunkel verfärbten (primäres Erythem der Mundschleimhaut) oder auch ganz anämischen Schleimhaut (Soltmann) deutlich abheben und am meisten mit geronnenen Milchresten, wie sie nach dem Erbrechen im Munde hängen bleiben, verglichen werden können. Die Größe der Soorplaques schwankt von nadelstich- bis stecknadelkopfgroßen Stippchen bis membranartigen Ausbreitungen über große Gebiete, die in seltenen Fällen geradezu Verstopfung des Oesophagus verursachen können. Die Soorhäufchen sind stets in der Schleimhaut eingelagert, entfernt man sie, so bleibt eine leicht erodierte, auch wohl blutende Stelle zurück.

Am häufigsten und zuerst werden die Wangen hinter den Alveolarfortsätzen, dann die Zungenspitze, der weiche Gaumen, seltener der Pharynx und Oesophagus befallen. Von da kommt es zu den oben geschilderten Ausbreitungen. Die Beschwerden sind nach der Intensität der Affektion verschieden. Kinder mit geringer Ausdehnung der Soorplaques zeigen nur Schmerzensäußerungen bei der Nahrungsaufnahme, Kinder mit ausgebreiteteren Affektionen verweigern die Nahrung ganz, machen einen überaus schweren Krankheitseindruck und werden sehr bald benommen. Dazwischen giebt es natürlich viele Abstufungen. Nicht immer, aber sehr häufig sind soorkranke Kinder, und zwar primär, an Verdauungsstörungen verschiedenen Grades erkrankt, meistens sind sie wund und recht häufig habe ich als Komplikation Ekzem gesehen, was freilich bei der großen Verbreitung des Ekzems nicht viel zu bedeuten hat.

Pathologische Anatomie: Soor durchsetzt mit seinen Fäden die oberen und mittleren Schichten des Pflasterepithels, dringt in die Zellen ein (Plaut und Daïreuva) und geht seltener auf das Cylinderepithel über. Er dringt auch in die tiefer gelegenen Schichten ein, ins submucöse Gewebe (Virchow), wächst in die Gefäße hinein (Heller), wodurch Metastasenbildung eintreten kann (Schmorl, Schmidt[76], Ribbert[72] u. a.). Durch diese Fadenbildungen werden Eingangspforten für pathogene Mikroorganismen im Körper geschaffen (Heller).

Die Soorhaufen bestehen aus Epithelzellen, Soorkonidien, Soorfäden, zahlreichen Spaltpilzen, weißen und roten Blutkörperchen. Auch findet man, wenn auch selten, Chlamydosporen.

*) Es finden sich nur große Mengen von Zwergformen, welche kulturell sich als Soor erweisen.

Der Soorpilz bewirkt durch sein Wachstum im Organismus sowohl Embolien, Rundzellenanhäufung (DÖDERLEIN[19], STEINER[81]), als auch Nekrose, wenn auch nicht in so starkem Maße wie die pathogenen Schimmelpilze.

Prognose: Die Sterblichkeit der Säuglinge an Soor wird nach SOLTMANN auf 22% unter ungünstigen Verhältnissen berechnet. Diese Zahl gilt also für künstlich ernährte Kinder. Bei Brustkindern ist die Prognose günstig, wenn eine rationelle Behandlung eingehalten wird. Soor in Gefolge von schweren Erkrankungen gilt im allgemeinen für ein böses Omen, indes nicht ganz mit Recht. Ich habe bei Gehirnerkrankungen, schweren Ohreiterungen, Typhus und Diphtherie, Soorwucherungen gesehen, bei Patienten, die wieder genasen. Der eintretende Soor bei Tuberkulose dagegen ist häufig ein Vorbote des nahen Todes.

Diagnose: Dieselbe bietet keine Schwierigkeiten, wenn man sich des Mikroskops bedient, sonst können die Soorplaques mit Milchresten verwechselt werden, kaum mit diphtheritischen Belägen. Auch hat GRASSET auf das häufige (?) Vorkommen eines Pseudosoors aufmerksam gemacht, bei dem sich mikroskopisch und kulturell keine Soorelemente, sondern nur Kokken finden. Von STOOSS*) bestätigt.

Die Prophylaxe gegen den Soor der Säuglinge stößt mitunter auf rechte Schwierigkeiten. In manchen Findelhäusern ist es kaum möglich, ein dyspepsiekrankes Kind vor Soor zu schützen. Wahrscheinlich wird der Soor beim Passieren vieler Individuen infektiöser, wie beim Tier nachgewiesen (s. S. 596). Reinlichkeit steht allen Maßnahmen voran. Man soll sie aber auf die Umgebung des Kindes und seine Haut beschränken, nicht aber Auswaschungen des Mundes vornehmen, wodurch nicht nur Verletzungen der Schleimhaut (FISCHL) und dadurch Disposition geschaffen, sondern auch andere infektiöse Erkrankungen (z. B. Brechdurchfall) übertragen werden können.

Der Schnuller ist zu verbieten oder wird zweckmäßig durch den ESCHERICHschen[22] Borsaccharinschnuller ersetzt, wenn bereits Soor vorhanden ist. Wie bei allen andern Säuglingskrankheiten, so ist auch hier die strenge Durchführung einer rationellen Hygiene des Säuglingsalters die beste Prophylaxe gegen den Soor.

Therapie: Bei der Behandlung des Soors steht die Beseitigung der primären Dyspepsie oder der primären Erkrankung überhaupt oben an. Die Soormassen entfernt man behutsam mit einem weichen Läppchen und pinselt auf die erodierten Stellen dann irgend ein erprobtes Soormittel auf (Argent. nitric. 0,1%), Kali hypermanganicum (1,5 : 10%), 2% Boraxlösung u. s. w.

Soor ist wenig empfindlich gegen Säuren und Alkalien und gedeiht in stark alkalischen und stark sauren Medien gleich gut. Er ist sehr empfindlich gegen die gewöhnlichen Desinfektionsmittel, besonders gegen Salicylsäure, Sublimat, Karbolsäure, Silbernitrat, Lysol, Euphorin (MARANTORIO[58]) Kali hypermanganicum u. s. w. Hitzegrade über 60° Cels. töten ihn schnell ab. Chinosol in 1% Lösung tötet den Soor in $^1/_2$ Stunde (GALLI-VALERIO). Näheres über die Einwirkung der Antiseptica auf Soor siehe bei PLAUT und DAÏREUVA. TAUBE[85] pinselt ohne vorherige Entfernung der Soormassen die Backenschleimhaut der Kinder mit Pyoktanin 1 : 10, aus mit sehr gutem Erfolg. Die Kinder verschlucken sehr oft etwas von der Pinselflüssigkeit und erbrechen dann blaugefärbte Soormassen, die aus dem Oesophagus stammen. In leichteren Fällen kommt man mit dieser Therapie aus, in schwereren ist meist jede Therapie machtlos. Bei Verstopfung des Oesophagus soll man Brechen zu erzielen

---

*) STOOSS hat aber nur einen Fall beobachtet, wo die klinische Diagnose Soor sich nicht mikroskopisch bestätigte. Ueber die Kultur wird nichts mitgeteilt.

suchen durch subkutane Apomorphininjektionen oder Pinseln der Schleimhäute mit Kupferlösung (Paltauf). Innerlich wird 3% Natron-bicarbonicumlösung empfohlen, von den Franzosen Vichywasser (Cohendy[15]).

Besondere Formen: Soorpilze bei Gesunden, Anginen, Soor u. s. w.

Einen primären Soor des Rachens hat Tordeus[89] bei einem sonst ganz gesunden 6 Wochen alten Knaben beobachtet, Soor des Rachens bei sonst gesunden Männern sind dreimal von Schech[75] und zweimal von Freudenberg[26] beschrieben und über Soorbefunde bei Anginen wird von Stooss, Teissier, Guimbretière[36], Stöcklin, Monnier[60] u. a. berichtet. Bei der Wichtigkeit und Neuheit des zuletzt erwähnten Themas ist es notwendig, etwas näher darauf einzugehen.

Wenn man häufiger Gelegenheit hat, Ausstrichpräparate von Anginen zu färben und Beläge von Tonsillen u. s. w. kulturell zu untersuchen, so stößt man nicht selten, neben den bekannten Kokken- und Bazillenformen, auf vereinzelte hefeähnliche Zellen und dementsprechende Hefekolonieen auf den Platten, auf die man, weil sie den gewöhnlichen Mikroorganismen gegenüber in sehr geringer Zahl in Erscheinung treten, kein Gewicht zu legen pflegte. In einzelnen Fällen aber ist ihre Anzahl beträchtlicher, als die der anderen Mikroorganismen, in seltenen der einzige Befund, sowohl auf dem Ausstrichpräparat als auch in der Kultur. Stooss war der erste*), der unter den vorsichtig gewählten Ueberschriften »Primärer Soor des Rachens« und »Angina mit Soor« einen wirklichen Fall von Angina bei einer Amme beschrieb, der sich durch das klinische Bild und die kulturellen Befunde von anderen Anginen unterschied. »Der Belag fiel sofort durch die blendend weiße Farbe sowie durch das samtartige Aussehen auf. Als feiner zierlicher Besatz bedeckt er die freien Ränder des Gaumenbogens, des Gaumensegels und des Zäpfchens und lässt die Schleimhäute der Mundhöhle völlig frei (Stooss 1895 S. 78). Die Bestätigungen des Stoossschen Befundes erbrachten dann die Arbeiten folgender Forscher.

Teissier beobachtete bei einer Syphilitischen in den Pseudomembranen einer Angina eine Reinkultur von Soor im strengsten Sinne des Worts: weder mikroskopisch noch durch Kultur waren andere Keime nachweisbar**). M. Guimbretière: Soor und vereinzelte Kokken bei einem Anginafall. Pineau berichtet über eine ganze Anzahl ähnlicher Fälle. Roger[74] fand den Soor in Häufigkeit von 3—4% aller Anginafälle, (durch Agarkultur) bei Diphtherie 2mal bei 31 Fällen, bei gewöhnlicher Angina 1mal auf 56 Fälle und bei Scharlachangina 4mal auf 116 Fälle.

M. Tomarkin[88] fand bei 500 diphtherieverdächtigen Fällen 330mal Diphtheriebazillen und 37mal Soor.

Stöcklin behauptet, dass Soor die Virulenz der Diphtheriebazillen erhöhe, dass einfache Anginen mit Soor schwer zu verlaufen pflegten und dass Soor, der von Anginen stammt, keine Virulenz auf Tiere besitzt. Es ist in der That möglich, dass, wie wir S. 577 sahen, der Soor z. B. den Streptokokken

* Wenn man nicht die folgende Beobachtung aus dem Jahre 1883 als hierher gehörig betrachten will, was mir aber kaum angängig erscheint. Troissier & Achalme[90] fanden einen der gewöhnlichen Bierhefe (Sacchar. cervisiae) sehr ähnlichen Keim bei einer hartnäckigen Angina eines Typhuskranken, daneben wenige Bazillen.

**) Es klingt fast paradox: »Reinkultur aus der Mundhöhle« und doch kommen solche Fälle, freilich recht selten, vor. Bei einer Form der Angina, die ich[68], nicht Bernheim oder Vincent, wie häufig citiert, zuerst 1894 beschrieben habe, fand ich in einem Falle auf vielen Kulturmedien beim Ausstrich keinen einzigen Mikroorganismus entwickelt, weil die Pseudomembran nur Spirochäten und sogenannte Millersche Bazillen enthielt, die sich auf unseren gebräuchlichen Nährmedien nicht züchten lassen.

den Weg erleichtert, in den Organismus einzudringen, andererseits aber muss doch darauf hingewiesen werden, dass dem Soor ähnliche oder mit Soor identische Pilze, wie oben bemerkt, gar nicht selten in Platten gefunden werden, die von Anginenbelägen stammen, und man nicht gefunden hat, dass solche Fälle virulenter gewesen wären, als andere. Ich selbst habe mit Herrn Dr. JULIUS SACHS in Hamburg einen Fall von einer Angina bei einem 11jährigen Knaben beobachtet, wo die bakteriologische Untersuchung sehr wenig Streptokokken, aber enorme Mengen von Soorpilzen ergab, auch die Häufchen von den Tonsillen u. s. w. mikroskopisch und makroskopisch echten Soorplaques glichen. Fieber fehlte. Leichte Schluckbeschwerden. In 2 Tagen Heilung. Der Pilz war nicht tierpathogen. Man sieht also, dass die STÖCKLINsche Regel wenigstens nicht überall Anwendung finden kann*).

Einen ätiologischen Anteil an den Anginen kann man dem Soorpilze nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis sicher nicht einräumen. Es handelt sich wahrscheinlich um weiter nichts, als um eine stärkere Entwickelung saprophytisch in der Mundhöhle lebender Soorkeime auf entzündeter Basis.

Vaginalsoor wurde nach HAUSMANN noch von DÖDERLEIN, HERFF[43], GIULINI[30] u. a. beobachtet. Letzterer berichtet von einer 24jährigen Frau, die unter Fieber und starken Schmerzen in der Vulva erkankt war, wo die Untersuchung membranartige Auflagerungen der ganzen Vulva und eines Teils der Vagina ergab. Die bakteriologische Untersuchung erbrachte Reinkultur von Soor. Gewöhnlich verläuft die Affektion leichter und es wird nur über leichtes Jucken und Brennen geklagt. Der Vaginalsoor soll sehr häufig sein und vorzugsweise schwangere Frauen befallen. Indes kenne ich sehr beschäftigte Gynäkologen, denen die Soorerkrankung der Vagina noch nicht in der Praxis vorgekommen ist. Die aus Vaginalsoor gezüchteten Pilze besitzen Tieren gegenüber volle Pathogenität (DÖDERLEIN).

Soor der Blase bei Diabetikern wurde von SENATOR[78], ERNST und FRISCH beschrieben. FRISCH behauptet, die Pneumaturie rühre von Bact. coli her, nicht von Soor, der keine Gärung, nachdem er rein gezüchtet war, verursacht habe. Der Soor erwies sich bei Tierversuchen als nicht pathogen.

Ueber Soor in der Nase liegen Mitteilungen von SCHUBERT, SENDZIAK[79] und THORNER[87] vor, über Soor in den Lungen 2 Mitteilungen von GRAWITZ (bei Diabetikern), je eine von BIRCH-HIRSCHFELD[7], ROSENSTERN, KORR & PREYHAHN, endlich eine von LEGAY & LEGRAIN[55], die bei einem 28jährigen Tuberkulösen Soorpilze in der Lunge fanden und auch bei Lebzeiten den Soor im Sputum neben Tuberkelbazillen nachweisen konnten. Der Patient hatte an Oesophagussoor gelitten und die Soormassen aspiriert. Soor des Oesophagus und des Nasenrachenraums sind zahlreich beobachtet worden, seltener Affektionen des Kehlkopfs (HELLER, SOLTMANN) und des Mittelohres (VALENTIN[91]). In neuester Zeit berichtet DENECKE[18] eingehend über einen Fall von Entzündung und Perforation eines MECKELschen Divertikels bei einem 7jährigen Knaben, hervorgerufen durch Soor. Ueber Metastasen des Soors siehe das folgende Kapitel.

B. Soor als Allgemeinerkrankung.

Allgemeinerkrankungen durch Soor sind außerordentlich selten und deshalb jede einzelne Beobachtung von hervorragendem Interesse.

Den Fall ZENKERS haben wir schon mehrfach erwähnt und beschrieben, außerdem existieren noch Beobachtungen ähnlicher Art von RIBBERT, SCHMORL PINEAU und GUIDI.

*) Freilich bietet ein Anginafall, bei dem Soorplaques auf der Schleimhaut der Mundhöhle sekundär entstehen, eine ungünstige Vorhersage!

Der Ribbertsche Fall betraf ein Kind von 12 Tagen, dessen Mutter Puerperalfieber gehabt hatte. Bei der Autopsie ergaben sich außer Soor des Rachens, der Mandeln, des Oesophagus und Larynx in beiden Hemisphären Miliarabszesse, die vereinzelte Soorfäden enthielten. Kulturergebnisse fehlen.

Die Schmorlsche Beobachtung bezieht sich auf ein 10jähriges Mädchen, das an Typhus gestorben war und außer Soor des Rachens Soormetastasen in der hypertrophischen Niere und Milz aufwies. Es handelte sich um eine Mischinfektion (s. S. 577).

Pineau fand bei einer 37jährigen Syphilitischen, die zu Lebzeiten Symptome fötider Bronchitis, Tuberkulose der Lungen und Jaksonsche Epilepsie, Hemiparese und motorische Hemiplegie der ganzen rechten Seite gezeigt hatte, einen Gehirnabszess im linken Occipitallappen. Guidi beschreibt 6 Fälle von Soormetastasen bei Säuglingen.

Symptome, die auf eine Allgemeinerkrankung mit Soor schließen lassen, sind bis jetzt noch nicht festgestellt worden.

Die Allgemeininfektion erfolgt zweifellos auf dem Blutwege, vielleicht auch auf dem Lymphwege. Wir wissen durch Heller, vgl. S. 576, und Daïreuva, dass die Soorfäden in die Gefäße hineinwachsen und die Soorkonidien im lebenden Blut existieren können, ferner durch den letzteren Forscher, dass der Soor in den Leukocyten vorkommt und von diesen auf entfernte Partieen übertragen werden kann. Alle Möglichkeiten für Generalisation des Soors sind also bestens vorhanden. Dass dieselbe so selten erfolgt und keine Neigung hat große Dimensionen anzunehmen, liegt wohl an der durch die direkte Einwirkung des Soorerregers bedingten Thrombosierung der Gefäße, ferner daran, dass die Soorfäden am Rande der Gefäße an der Eintrittstelle festgehalten werden, also nicht leicht fortgespült werden können, und dass Mycelfäden im Blut keine Neigung zeigen Konidien abzusprossen. Diese letztere Thatsache ist natürlich besonders wichtig. Ostrowsky ist sogar der Meinung, dass der Soor überhaupt nur durch seine Anwesenheit, gar nicht durch seine Vermehrung schädige. Indessen ist diese Ansicht durch Daïreuvas Einwände widerlegt. Der Soor kann Sprossen und Konidien ins lebende Blut und die Lymphbahnen senden, er thut es aber aus nicht genauer bekannten Gründen nicht häufig, auch nicht bei der künstlichen Infektion von der Blutbahn aus. Hierin und durch die Wirkung seiner Toxine unterscheidet er sich von den Schimmelpilzen im engeren Sinne.

Tier-Soor.

Soor ist bei den Tieren keine häufige spontane Krankheit; wir sahen, dass Vögel, Saugkälber und Fohlen von der Krankheit ergriffen werden. Grawitz hat Soor auch bei jungen Hunden erzeugt. Die Affektion der Säugetiere bietet nichts Besonderes und deckt sich mit den pathologisch anatomischen Befunden beim Menschen. Der Soor der Vögel bildet insofern eine Besonderheit, als er nicht im Schnabel, sondern im Kropf auftritt. Um den Soor im Kropf bei Tauben nicht zu übersehen, muss man den ganzen Kropf herauspräparieren und mit Nadeln auf einem Brettchen ausbreiten. Man bemerkt dann zwischen den vorspringenden Leisten oder auf ihnen kleine stärker injizierte Partieen, als die Umgebung. Hier sieht man die kleinen krümeligen Häufchen liegen, die ziemlich fest haften. Um die Futterreste zu entfernen, empfiehlt sich das tüchtige Abspülen des Kropfes unter dem Wasserstrahl, wodurch Soorhäufchen nicht mitgerissen werden. Ist der Soor alt, so bietet die Untersuchung keine Schwierigkeiten, aber kurz bestehende, durch Impfung gesetzte Soorstippchen werden im Kropf leicht übersehen, da die eigentümliche anatomische Beschaffenheit desselben die Erkennung erschwert. Bei bestehen-

dem Kropfsoor enthält auch der Schleim des Schnabels Soorkonidien. Der Pilz des Hühner- und Taubensoors wurde zuerst von mir reingezüchtet. Einen Unterschied vom Menschensoor konnte ich nach keiner Richtung hin konstatieren.

Tierversuche.

Schleimhautübertragungen.

Nach Koch darf man nur dann einen Mikroorganismus als Erzeuger einer Krankheit ansehen, wenn derselbe in Reinkultur einem Versuchstier eingeimpft dieselbe oder eine ähnliche Krankheit hervorbringt, wie diejenige war, von deren Läsion er stammt. Schlecht zu dieser Forderung passen viele der Tierexperimente, die gemacht worden sind, um die Identität eines irgendwo gefundenen Pilzes mit Soor zu erweisen. Denn Einimpfungen der fraglichen Konidien in die Cornea, die vordere Augenkammer und in die Venen erzeugen Krankheiten, die mit dem Schleimhautsoor absolut nicht vergleichbar sind. Zwar gleichen diese Krankheiten denjenigen, welche entstehen, wenn wir echte Soorkonidien Tieren in ebensolcher Weise einverleiben, aber eine ganze Reihe von Pilzen, die sicher nichts mit Soor zu thun haben, verhalten sich auch so z. B. Monilia candida Hansen (Rabinowitsch [70], Cao). Auch die aus der Impfläsion gewonnene Kultur ergiebt keine Entscheidung, weil viele Pilze dem Soorkeime sehr ähnlich sehen und sich erst bei eingehendster Untersuchung als andere Arten herausstellen. Wir können eigentlich, da die spezifische Serumreaktion des Soors noch nicht genügend feststeht, nur dann einen Pilz für identisch mit Soor erklären, wenn er in Reinkultur typische Soorplaques auf irgendwelchen Schleimhäuten hervorruft. Dieser Nachweis ist leider nicht leicht zu erbringen, weil gesunde Menschen und Tiere überhaupt kaum soorkrank zu machen sind und kranke Tiere oder solche, die man künstlich geschwächt hat, Soor auch spontan sich zuziehen können. Mit Recht haben deshalb Brebeck & Fischer die Beweiskraft meiner Soorimpfungen bei Hühnern und Tauben mittelst Kropfschnitts beanstandet, weil sie nur dann sicher bei Tieren gelang, wenn sie durch Hunger und Durst geschwächt waren. Wenn man auch, wie ich es häufig gethan habe, Kontrolltiere benutzt und aus dem Nichterkranken dieser Tiere an Soor schließt, dass die mit Soor geimpften Tiere durch den Soor, nicht durch den Eingriff und das Hungern soorkrank geworden sind, so ist doch der Versuchsfehler nicht auszuschließen, der dadurch bedingt wird, dass Tiere sehr ungleiche Empfänglichkeit für Soor auch unter genau denselben Bedingungen zeigen.

Eine andere Art der Impfung hat Stooss angewandt, die es wenigstens mitunter ermöglicht zu entscheiden, ob es sich um einen akuten Soorerreger handelt oder nicht. Stooss impfte Mischkulturen von Soor und eitererregenden Kokken auf die gereizte Vaginalschleimhaut der Kaninchen und erhielt positive Resultate. Reinkulturen von Soor allein brachten nur wenig fest haftende Soorplaques auf der gereizten Schleimhaut hervor, unverletzte Schleimhaut erwies sich in beiden Fällen nicht empfänglich. Ich habe die Methode mehrfach versucht und mitunter positive Resultate gehabt, leider war das Resultat aber auch sehr häufig negativ. Gewöhnlich entsteht durch das Auseinanderzerren der Vagina, das mit Pinzetten gemacht werden muss, eine ziemlich starke Reizung der Vulva mit diphtherieähnlichen Belägen, die wohl kaum mit Soor verwechselt werden können (?). Gelingt die Impfung aber, so ist die entstehende Affektion dem Soor der Mundhöhle außerordentlich ähnlich. Eine ideale Art der Impfung stellt die Stoosssche Modifikation ihrer Unsicherheit wegen ebensowenig dar, wie alle anderen.

Subkutane Injektionen

von Soor hat nicht, wie Stooss meint, Grasset[31] zuerst gemacht, sondern Döderlein und zwar mit positivem Erfolg. Diese beiden Forscher sahen nach der Injektion lokalbleibende Abszesse eintreten. Nach Grasset und Stooss[83] kann im Anschluss an den Abszess der Tod des geimpften Tieres eintreten, ohne dass es zu multiplen Abszessen in inneren Organen kommt, also durch Giftwirkung. Mischinfektionen von Soor mit Eitererregern ergeben ein merkwürdiges Resultat: Der Soorerreger lässt sich bei der Abimpfung nach Entstehen des Abszesses allein nachweisen, Streptokokken und Staphylokokken sind zu Grund gegangen. Auf dem lebenden Körper verhält sich der Soor also umgekehrt, wie auf dem toten Nährsubstrat, denn da töten Kokken stets den Soor.

Intravenöse Injektionen (Klemperer)

führen nach Stooss bei Kaninchen ausnahmslos zur allgemeinen Soormykose. Steiner[81] hat später die Versuche von Stooss wiederholt, und fand, dass ältere und kräftige Kaninchen weniger empfänglich für die intravenöse Impfung sind, selbst bei Einspritzung sehr großer Mengen von Soorkultur. Es kam bei Steiner zur allgemeinen Soormykose, ebenso wie bei Klemperer[18], während Stooss nur Nieren, Herzmuskel und Peritoneum parietale mit Knötchen bedeckt, alle anderen Organe aber frei fand.

Die histologischen Veränderungen waren zum Teil sehr hochgradig in der Niere. Hier kommt es zu kleinzelligen Infiltraten, welche auch die Stelle der Glomeruli einnehmen können, zu Blutungen, Exsudationen und Nekrose, und zwar werden Rinde und Mark gleichmäßig ergriffen. Etwas weniger stark sind Leber und Milz befallen, stark meist auch Magen- und Darmwand. Im Zentralnervensystem waren zwar keine Knötchen makroskopisch zu sehen, die histologischen Veränderungen aber und die Pilzelemente mikroskopisch in Schnitten in schönster Form nachzuweisen (Steiner).

Genaue Untersuchungen über die Symptomatologie der durch die venöse Injektion gesetzten Allgemeinerkrankung veröffentlichte Ostrowsky[65]:

Erste Periode:

1. Temperaturerhöhung (— 41,2 zu Anfang, später tritt Untertemperatur ein, die bis zum Tod anhält, niedrigst beobachtete Temperatur 33° Cels.
2. Herzschläge vermehrt.
3. Albuminurie, Abmagerung, Mattigkeit.

Zweite Periode:

1. Diarrhöen profuser Natur bis zum Ende.
2. Somnolenz.
3. Myosis.
4. Anurie.

Nach 3—7 Tagen erfolgt der Tod in Hypothermie.

Im Unterschied zur Aspergillusmykose findet sich hier keine Gleichgewichtsstörung und keine Vermehrung der Leukocytose.

Von Stoffwechselanomalieen wäre noch zu erwähnen, dass die Isotonie der roten Blutkörperchen sich verändert. (M. Langlois cit. bei Ostrowsky). Der Zuckergehalt des Bluts bleibt dagegen unbeeinflusst und auch der Glykogengehalt der Leber wird nicht verändert. Die Diarrhöe in der zweiten Periode der Erkrankung ist nicht von allen Forschern beobachtet worden. Ostrowsky

hält sie für eine Folge der Ausscheidung der Umhüllungsmembranen des Soors aus dem Organismus, welche durch die Därme erfolgen soll (?). Hierdurch soll Hyperämie entstehen, Loslösung des Epithels und Eindringen sekundärer Organismen in die Darmwand bewirkt werden. Diese wirken schädlicher auf die Schleimhäute ein, als die Soorerreger, da die Partieen, wo Soorhaufen sitzen, weniger stark verändert sind, als die übrigen.

Die schädliche Wirkung des Soors auf die Gewebe besteht nach OSTROWSKY weniger in einer Giftwirkung, als in einer mechanischen Reizung aller Gewebe, die er durchdringt. In der That findet sich der Soor nach der venösen

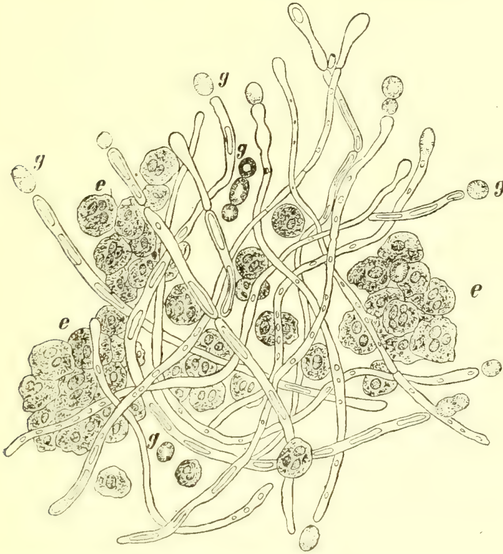


Fig. 37. Glaskörperverschimmelung durch Soor. *g* = Konidien. *e* = Eiterzellen.

Injektion im Urin, im Blut, in der Galle, in der Milz, im Gehirn, im Knochenmark, in den Exkrementen, unter und in den Epithelzellen (DAÏREUVA), im submukösen Gewebe (HELLER[12]), in den Lymphgefäßen (BUHL[11]) u. s. w.

Wenn man das Serum der erkrankten Tiere prüft, so zeigt es sich Tieren gegenüber toxisch. 3 ccm Serum töten einen Frosch in 36 Stunden. Die Toxizität ist eine Folge der eintretenden Anurie, nicht durch die Stoffwechselprodukte des Soors bedingt.

Somit erfolgt der Tod der geimpften Tiere durch Autoïntoxikation und Schädigung der Gewebe.

Impfungen ins Peritoneum und in das Auge.

Die ersteren sind meist wirkungslos. Impfungen in die Pleuren ergeben ähnliche Resultate wie intravenöse Injektionen.

Skarifikationen der Cornea und Einbringen des Soorerregers bewirken Hornhautinfiltrate, die Aehnlichkeit mit den unter Ceratitis aspergillina beschriebenen Veränderungen haben, Injektionen in die vordere Augenkammer, Verschimmelungen des ganzen Bulbus mit nachfolgender Verödung desselben.

Immunität, Agglutinierung und Toxizität.

Wir sahen bei den Schimmelpilzen im engeren Sinn (Aspergillus und Mucor), dass es niemals gelungen ist, durch irgend welche Maßnahmen Schimmelsporen abzuschwächen oder Tiere auf irgend eine Art immun gegen die künstliche Schimmelinfektion zu machen (Ribbert[72], Olsen[64] und Gade, Fränkel, Ziegenhorn u. s. w.). Beim Soor gelingt es dagegen, Kaninchen zu immunisieren (Roger[74] und Noisette[62]). Die löslichen Produkte der Soorpilzkulturen vermögen keine Immunität zu verleihen, scheinen vielmehr die Empfänglichkeit für den Soorpilz noch zu erhöhen. (Charrin & Ostrowsky[11]).

Ebenso wird die Disposition bei den Versuchstieren für Soor erhöht durch Einführen von Substanzen in den Organismus, die Glykosurie erzeugen (Grawitz[32]), Kulturen auf zuckerhaltigem Boden, und gleichzeitige Injektion von Traubenzucker mit den Konidien steigert die Virulenz (Ostrowsky). Ebensowenig gelingt es, Immunität zu erzeugen durch Einführen von Kulturen, welche durch Erhitzen (auf 60° C.) vorbehandelt sind. Auch sterilisierte oder filtrierte Kulturen gaben negative Resultate. Also gelingen die gewöhnlichen Methoden, Immunität zu erzeugen, bei Soor nicht.

Dagegen lässt die Einführung schwacher Dosen der Soorkultur in die Venen, oft wiederholt, nach und nach die Widerstandskraft des Organismus gegen höhere Dosen wachsen. Die dreimal tödliche Dose wird dann vertragen. Zugleich mit dieser Immunisierung erhält das Serum keimtötende Kraft und wirkt agglutinierend auf diejenige Art, mit der die Immunität hervorgerufen wurde (Noisette). Säet man in solches Serum die zugehörige Soorsorte ein, so bemerkt man nach 24 Stunden am Boden des Gläschens Flocken und Häufchen, die eine große Tendenz haben, aneinander zu kleben. Unter dem Mikroskop sieht man die einzelnen Elemente umgeben von einem breiten Saum, der etwa 5—10 mal so breit ist, wie die normale Cuticula. Selten liegen die Zellen allein, meistens sind sie zu 2,3 und oft zu voluminösen Häufchen vereint. Es handelt sich um eine Verschmelzung der Cuticula der Zellen, um eine wirkliche Zooglöenbildung (Roger). Noisette hat mit dem gewonnenen Immunserum seine verschiedenen Sorten von Soor untersucht und gefunden, dass die Hefen nur durch das Immunserum agglutiniert werden, mit welchen die Immunität erzeugt wurde. Nach Noisette also giebt es nicht einen Saccharomyces albicans, sondern eine ganze Klasse, welche Varietäten enthält. Die Arbeiten Rogers und Noisettes bedürfen selbstverständlich noch einer genauen Nachprüfung.

Die Giftigkeit der Stoffwechselprodukte des Soors in der Kultur ist gering: 20—40 ccm löslicher Substanz töten ein Kilogramm Kaninchen. Serum vom infizierten Tier tötet eine Maus in der Hälfte der Dosis des gewöhnlichen Serums.

Passage des Soorpilzes durch den Tierkörper (Kaninchen, Meerschweinchen) erhöht die Virulenz (Tordeus). Auf ähnlichen Verhältnissen beruht wohl auch die größere Infektiosität des Soors in Findelanstalten u. s. w. sporadisch auftretenden Fällen gegenüber.

Litteratur.

[1] Achalme, Le champignon du muguet. Gazette des hôpitaux, Paris, Nr. 49, 1891. — [2] Adametz, Untersuch. üb. die nied. Pilze der Ackerkrume. Dissert. Leipz. 1886. — [3] Audry, Sur l'évolution du champignon du muguet. Revue de médecine, 1887. — [4] Baginsky, Ueber Soorkulturen. Deutsche med. Wochenschr.,

1885. — [5] BAUMGARTEN, Lehrbuch der pathol. Mykologie, 1890. — [6] BERG, Ueber die Schwämmchen bei Kindern. Bremen 1842, Clinique des hôpitaux des enfants de Paris, 1842. — [7] BIRCH-HIRSCHFELD, Soorknötchen in pneumonischen Lungen. Jahresber. d. Ges. für Natur- u. Heilkunde, 1875, S. 31. — [8] BOHN, Gerhardt's Handbuch, 1880, IV. — [9] BONORDEN, Handbuch der allgemeinen Mykologie, 1851. — [10] BUCHNER, Ueber pathogenetische Wirkungen der Pilzkeimkörper. Jahrb. d. ärztl. Vereins in München, 1841, cit. nach Kehrer. — [11] BUHL, Centralbl. f. med. Wissensch., 1868. — [12] BURCHARDT, Ueb. Soor u. den dieser Krankh. eigentüml. Pilz. Charité Annal., 1864. — [13] CAO, Oidien und Oidiomycosen. Zeitschr. f. Hygiene, 34 Bde., 1900. — [14] CHARRIN & OSTROWSKY, L'Oidium albicans, agent pathogène général. Societé de biologie, Paris 1896. — [15] COHENDY, Sur le traitement du muguet chez le nouveau-né. Thèse Paris 1899, pag. 31ff. — [16] COMBY, Ther. Monatsschr., 1892. — [17] DAÏREUVA, Recherches sur le champignon du muguet et son pouvoir pathogène. Nancy 1899. Sehr genaue französische Litteraturangaben! — [18] DENECKE, Ein Fall von Soorinfektion als Beitrag zur Pathogenese des Soors. Deutsche Zeitschr. für Chirurgie. Bd. LXII, 1902, Heft 5 u. 6, S. 548. — [19] DÖDERLEIN, Das Scheidensekret, 1892. — [20] EPPSTEIN, Prager med. Wochenschr., 1880. — [21] ERNST, Ueber eine Nierenmycose etc. Virchows Arch., 1894, S. 486. — [22] ESCHERICH, Die Darmbakterien. Stuttgart 1886. Der Borsäureschnuller. Therap. Gegenwart, n. F., Bd. 1, 7, 1899. — [23] FISCHER & BREBECK, Zur Morphologie, Biologie und Systematik der Kahmpilze, der Monilia candida und des Soorerregers. Jena 1894, G. F. — [24] FISCHL, Prager med. Wochenschr., 1886, Nr. 41. — [25] FOURNIER, Ther. Monatsschr., 1889. — [26] FREUDENBERG, Soor bei gesunden Menschen. Centralbl. f. klin. Med., 1886. — [27] FRIEDBERGER & FRÖHNER, Lehrbuch der spez. Path. der Haustiere. — [28] v. FRISCH, Wiener klin. Wochenschr., Nr. 39, S. 877. — [29] GALLI VALERIO, Sur une variétée d'Oidium albicans isolée des selles d'un enfant. Arch. de parasit., t. 1, Nr. 4, 1898. — [30] GIULINI, Soor der Vulva. Centralbl. f. Gynäk., 1891. — [31] GRASSET, Etude d'un champignon parasite de l'homme. Arch. de méd. expér., 1893. Etudes sur le muguet. Thèse Paris, 1894. [32] GRAWITZ, Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. Virch. Archiv, Bd. 70, S. 546, 1877. Ueber die Parasiten des Soors, des Favus und Herpes tonsurans. Virch. Archiv, 1886. Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. Virch. Archiv, 1887. Die Stellung des Soorpilzes in der Mykologie der Kahmpilze. Virch. Archiv, 1887. — [33] GROSS, Beitrag zur Pathogenese und Therapie des Soors bei Neugeborenen. Jahrb. für Kinderheilkunde, XLII, 2, S. 177. — [34] GRUBY, Recherches anatomique sur une plante cryptogame qui constitue le vrai muguet des enfants. Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences de Paris, t. 14, 1842. — [35] GUIDI, Mughetto micologia et metast. del mughetto. Firenze 1896. — [36] GUIMBRETIÈRE, Essai sur l'angine pseudo-membraneuse due au muguet. Thèse Toulouse, 1896. — [37] HALLIER, Botan, Ztg., 1865. Die pflanzlichen Parasiten, 1866. — [38] HANNOVER, Müller's Archiv, 1842, cit. nach Kehrer. — [39] HANSEN, Neue Untersuchungen über Alkoholgährungspilze. Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft, Berlin 1884, 5. Bd. — [40] HAUBNER, cit. nach Friedberger & Fröhner. — [41] HAUSMANN, Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane, 1870. — [42] HELLER, Tageblatt der 62. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte, 1889, S. 342. Beiträge zur Lehre vom Soor. Deutsches Archiv f. klin. Med., 55. Band, 1895, S. 123. — [43] HERFF, Samml. klin. Vorträge, Nr. 137. Cit. nach Centralbl. f. Bakt., 1895, S. 751. — [44] HOENERKOPFF, De natura Aphtharum. Diss., 1843, cit. nach Kehrer. — [45] JAHN, G. A. Hufeland's Journal, 1826, Bd. 62. Cit. nach Kehrer. — [46] KEHRER, Ueber den Soorpilz. Eine med. botan. Studie, Heidelberg 1883. — [47] KITT, Bakterienkunde, 1899. — [48] KLEMPERER, Ueber den Soorpilz. Dissertation, Berlin 1886. Ueber die Natur des Soorpilzes. Centralbl. f. klin. Med., 1885, Nr. 50. — [49] KOSEGARTEN, Inaug.-Dissertation, Kiel 1878. — [50] LABOULBÈNE, Recherches anatomiques et classiques sur les affect. pseudo-membraneuses. Paris 1861. — [51] LANGENBECK, Frorieps Notizen, 1839, Nr. 252, cit. nach Kehrer. — [52] LANGERHANS, Ein Fall von Soor des Oesophagus mit eiteriger Entzündung der Schleimhaut. Virch. Archiv, 1887. — [53] LAURENT, Observations sur le champignon du muguet. Bull. de la soc. belge de micr. 1890. — [54] LEBRUN, Thèse de Paris, 1883. — [55] LEGAY & LEGRAIN, cit. nach Centralbl. f. Bakt., 14. Bd., S. 702. — [56] LINOSSIER & ROUX, Sur la morphologie et la biologie du champignon du muguet. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1889. Sur la mycose expérimentale due au champignon du muguet. Lyon médical, 1889. Recherches biologique sur le champignon du muguet. Archives de méd. expérim. et d'anatomie pathologique, 1890. — [57] LIST, Untersuchungen über niedere Pilze auf und in dem Körper des gesunden Schafes. Dissertation. Leipzig 1885. —

[58] Marantonio, Contributo alla biologia del fungo del mughetto. Annal. dell' Instítito d'igiene del Università di Roma, 1893, pag. 199. — [59] Georg Mayer, Ueber das Wachstum von Mikroorganismen auf Speicheldrüsen und Mucinnährböden. Centralbl. für Bakteriologie, 1. Abt., XXV, Nr. 20, 21 u. 22, 1899. — [60] Monnier, Considérations sur les mycoses cérébrales et plus particulièrement sur la généralisation du muguet. Gazette médicale de Nantes, 1897, cit. n. Noisette. — [61] Neumann, Traité des maladies parasitaires non microbiennes des animaux domestiques, 1892. — [62] Noisette, Recherches sur le champignon du muguet. Thèse de Paris, 1898. — [63] Oesterlen, Archiv für phys. Heilkunde, 1842. Mikroskop. Untersuchungen der Aphten. Roser-Wunderlich's Archiv, Stuttgart 1842. — [64] Olav Johan Olsen, Zur Pleomorphismusfrage. Centr. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 3, S. 276, 1897. — [65] Ostrowsky, Recherches expérimentales sur l'infection générale produite par le champignon du muguet. Thèse de Paris, 1896. — [66] Parrot, Du muguet gastrique et de quelques autres localisations de ce parasite. Archives de physiologie, t. 2, 1869. — [67] Pineau, Le muguet infectieux et plus particulièrement le muguet infectant ou généralisation du muguet chez l'homme. Thèse de Paris, 1898. — [68] Plaut, Beitrag zur systematischen Stellung des Soorpilzes in der Botanik, Leipzig 1885. Neuer Beitrag zur Systematik des Soorpilzes, Leipzig 1887. Studien zur bakteriellen Diagnostik der Anginen. D. med. Wochenschr., 1894, Nr. 49. — [69] Quinquaud, Nouvelles recherches sur le muguet. Arch. de physiologie, 1868. — [70] Rabinowitsch, Lydia, Untersuch. üb. path. Hefearten. Ztschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896. — [71] Reess, Ueber den Soorpilz. Sitz.-Ber. der phys. med. Soc. zu Erlangen, Juli 1877. Ist Soor und Kahmpilz identisch? 1878. — [72] Ribbert, Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus, Deutsche med. Wochenschr., 1885. Ueber den Untergang pathogener Schimmelpilze im Organismus. Tageblatt der 59. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte, 1886. — [73] Robin, Histoire naturelle des végétaux parasites qui croissent sur l'homme et sur les animaux vivants, Paris 1853. Cit. nach Daïreuva. — [74] Roger, Modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'Oïdium albicans. Société de Biologie, Paris 1896. — [75] Schech, Krankheiten der Mundhöhle u. s. w. — [76] Schmidt, Ueber die Lokalisation des Soorpilzes u. s. w. Ziegler's Beitr., Bd. 7, 1890. — [77] Schmorl, Ein Fall von Soormetastase in der Niere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 1890. — [78] Senator, Pneumaturie. Intern. Beitr. zur wissensch. Med., Bd. 3, S. 317, Berlin 1891. — [79] Sendziak, Ein ungewöhnlicher Fall von Soor der Mundhöhle, des Nasenrachenraums und des Larynx. Arch. f. Laryng., Bd. 4, 3, S. 421. — [80] Soltmann, Soor. Eulenburg's Realencyklop. — [81] Steiner, Beiträge zur Pathogenese des Soorpilzes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, S. 385. — [82] De Stoecklin, Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle des levures trouvées dans les angines suspectes de diphtérie. Archives de médecine expérimentale, janvier 1898. — [83] Stooss, Zur Aetiologie u. Pathologie der Anginen der Stomatitis aphtosa und des Soors. Annales suisses des sciences médicales, 1895. — [84] Stumpf, Untersuchung über die Natur des Soorpilzes. Centralbl. f. klin. Med., 1886. — [85] Taube, Deutsche med. Wochenschr., 1892. — [86] Teissier, Angine pseudo-membraneuse produite par le champignon du muguet. Archives de médecine expérimentale, 1895. Contribution à l'étude du champignon du muguet. Archives de médecine expérimentale, 1897. — [87] Thorner, Soor des Rachens nach Influenza. New-Yorker mediz. Monatsschrift, Bd. 4, cit. nach C. B., 13, S. 764. — [88] Tomarkin, cit. von Stoecklin, S. 6. — [89] Tordéus, Essai sur le muguet des nouveau-nés, Bruxelles 1882. Muguet primitive de la gorge. Journ. de méd. de Bruxelles, 1885. — [90] Troisier & Achalme, Sur un cas cliniquement identique au muguet et causé par une levure véritable. Archives de médecine expérimentale, 1893, cit. n. Noisette. — [91] Valentin, Ein Fall von Soor des Mittelohres. Arch. für Ohrenheilkunde, Bd. 26. — [92] Virchow, Spez. Path. u. Ther., Bd. 1, S. 358. — [93] Jul. Vogel, Pilzbildung bei Aphthen. Allg. Ztg. f. Chir., 1842—1847, cit. n. Kehrer. — [94] Vuillemin, Les caractères spécifiques du champignon du muguet. (Endomyces albicans). C. R. Ac. 24 oct. 1898. Les formes du champignon du muguet. Revue mycologique, t. 21, 1899. — [95] Wagner, Zur Kenntnis des Soors des Oesophagus. Im Lehrb. d. Kinderheilk., 1868. — [96] Zenker, Soor in Gehirnabscessen. Ber. der Gesellsch. f. Natur u. Heilk., 1861. — [97] Zürn-Plaut, Die pflanzlichen Parasiten, 1889. Aeltere Litteraturangaben über Veterinärmedizin.

3. Gruppe. Die Dermatomykosen oder Hautpilze.

Definition und Einteilung.

Krankheiten, welche ihre Ursache in dem Wachstum von Fadenpilzen in der Haut haben, nennt man Dermatomykosen. Nach Unna werden dieselben zweckmäßig in die echten parasitären Erkrankungen der Oberhaut und die Saprophytieen der Hornhaut eingeteilt. Zu den ersteren gehören der Favus, die Mikrosporie und die Trichophytie, zu den letzteren die Pityriasis versicolor, das Erythrasma und die Piedra. Favus, Mikrosporie und Trichophytie werden durch eine Pilzklasse hervorgerufen, deren einzelne Glieder nicht nur in sehr naher Verwandschaftsbeziehung stehen, sondern mitunter sogar wirkliche Uebergangsformen bilden. Aus diesem Grunde lassen sie sich nicht immer scharf auseinanderhalten.

Die Pilze, die bei Pityriasis versicolor, Piedra und Erythrasma gefunden werden, haben weder unter sich, noch zu den oben genannten Arten Beziehungen.

Allgemeine geschichtliche Notizen über die Dermatomykosen.

Die am längsten bekannte Pilzkrankheit der Haut ist der Favus.

Vor der Entdeckung des Erregers durch Schönlein[56] im Jahre 1839 wurden unter Favus eine ganze Reihe verschiedener Hautaffektionen zusammengeworfen, die wir heute unter den Ekzemen und bei den Impetigines unterbringen würden. Der Name Favus kommt schon bei Celsus vor, er stammt von dem arabischen Wort Sahafts, welches Honigwabe bedeutet.

Im Mittelalter bezeichnete man die Krankheit mit Tinea = Motte, in Frankreich als teigne faveuse. Willan & Bateman[61] (1817) stellten sie in ihrer berühmten Einteilung der Hautkrankheiten zu den Pusteln und nannten sie Porrigo lupinosa.

An der Entdeckung des Contagiums beteiligten sich mehrere Forscher unabhängig voneinander. Schon Remak[52] war 1837 die eigentümliche Beschaffenheit des Scutulums aufgefallen und auch früher schon (1826) hatte Heusinger die pilzliche Natur des Scutulums vermutet und den Botanikern zum Studium empfohlen. Indes wurde der Hinweis nicht beachtet und erst Schönlein (1839) war es vorbehalten, angeregt durch Bassis[4] Arbeiten über den Muskardinepilz der Seidenraupen, das Contagium des Favus beim mikroskopischen Studium der ansteckenden Hautkrankheiten der Menschen zu entdecken.

Remak[52] (1845) bestätigte den Befund und züchtete den Pilz auf Apfelscheiben, den er mit Erfolg auf seinen Arm übertragen konnte und nannte ihn Achorion Schönleinii.

Unabhängig von Schönlein entdeckte Gruby[25] (1841) zwei Jahre später gleichfalls den Pilz und beschrieb ihn eingehend.

Die neue Lehre fand bei den meisten zeitgenössischen Forschern volle Anerkennung und Bestätigung, aber es fehlte auch nicht an solchen, die die ätiologische Bedeutung der Pilzbefunde in Frage zogen.

Besonders gefördert wurde die Favuslehre durch Köbners[34] und Peyritschs[49] (1869) wertvolle Experimentalstudien, die Remaks Versuche voll bestätigten und dazu den Beweis erbrachten (1866—76), dass wirkliche Reinkulturen von Achorion Schoenleinii mit banalen Schimmelkulturen nicht im genetischen

Zusammenhang ständen, wie HALLIER[26] (1865—73) und seine Schule, getäuscht durch fehlerhaft angeordnete Versuchsreihen und unrichtige Deutung gesetzter Impfläsionen, behauptet hatten.

Der Favuspilz der Maus wurde 1850 zuerst von BENNET gesehen (von HELBERT[29], SCHRADER[29] und SIMON[55] bestätigt), der der Katze, des Hundes und des Kaninchens von ST. CYR[15]; GERLACH[23] u. a. fanden ihn beim Geflügel. Drei Jahre nach der Entdeckung des Favus durch SCHÖNLEIN und GRUBY gelang dem letzteren Forscher auch der Nachweis von Pilzen in den Kopfhaaren trichophytiekranker Kinder und in den Barthaaren der mit Bartflechte behafteten. Wunderbar ist es, dass GRUBY in einer Zeit, in der die Mikroskope noch unvollkommen waren und in der es noch keine feineren Färbemethoden gab, schon die feinsten Details in der Verteilung der Pilze im Gewebe und im Haar so genau studierte, dass die neuere Forschung, wären seine Arbeiten nicht in Vergessenheit geraten, kaum etwas wesentlich Neues hinzuzufügen gehabt hätte. Er gliederte die eine klinische Form, welche in typischer Weise die Köpfe der Kinder befällt, von der Trichophytie ganz ab und benannte den bei dieser Affektion gefundenen, kleinsporigen Pilz nach dem bekannten Muskardineforscher AUDOUIN: »Microsporon Audouini«. Er beschrieb genau den Erreger der Bartflechte und dass dieser außerhalb des Haarschafts sich ansiedelt, er fand den Erreger der anderen klinischen Form der Trichophytie der Kinderköpfe, die damals nach MAHON[39] (1829), der sie zuerst beschrieben hatte, Porrigo decalvans benannt wurde und zeigte, dass der Pilz bei dieser Form im Haarschaft zu suchen sei. BAZIN[5] (1853) bestätigte GRUBYS Entdeckungen und baute sie aus, dann gerieten sie im Laufe der Zeit in Vergessenheit, bis SABOURAUD[53] (1894), in neuester Zeit mit Quellenstudien bei der Herausgabe seiner Arbeiten über Trichophytie beschäftigt, sie wieder entdeckte und in uneigennütziger und gebührender Weise zu würdigen wusste. Einige Jahre später als GRUBY, aber unabhängig von diesem fand MALMSTEN[40] (1845) auch einen Pilz in Porrigo decalvans und Herpes squammosus, den er Herpes tonsurans benannte.

In Deutschland war es wieder KÖBNER (1864), der sich am eingehendsten mit Studien über Trichophytiepilze befasste, die Sycosis parasitaria eingehend beschrieb, das Eccema marginatum als Trychophytie erkannte und entdeckte, dass auch die schon 1853 und 55 von BAUM & MEISSNER[41] in den Nägeln beschriebenen Pilze den Trichophytiepilzen zugehörten.

In England ist als Trichophytieforscher jener Zeit besonders MC. CALL ANDERSON[1] zu nennen.

Bei Tieren wurde der Trichophytiepilz zuerst von GERLACH[23] (1857—59) beim Rind nachgewiesen, HAUBNER[27], FENGER[21], PERRONCITO[47], SIEDAMGROZKI[57] (1871 u. a. entdeckten dann auch bei den anderen Haustieren kurze Zeit nacheinander die Erreger der Herpes-tonsurans-Krankheit.

Der Pilz der Pityriasis versicolor, Microsporon furfur, wurde 1846 von EICHSTEDT[18] entdeckt, Microsporon minutissimum der Pilz des Eythrasma 1862 von BÄRENSPRUNG[3] und für die seit 1846 durch OSORIO[46] bekannt gewordene Knoten in den Haaren erzeugende Piedra der oder die Erreger von JUHEL RENOY (1888), BEHREND[6] (1890) und UNNA[58] (1896) in kleinen und großen Sporen eines Fadenpilzes, dessen Züchtung gelungen ist, nachgewiesen.

Die Anschauungen über die Natur der Dermatomykosenerreger haben sich im Laufe der Zeit vielfach geändert. Während früher HEBRA[28] (1855) und auch GRAWITZ[24] (1876) annahmen, ein Pilz erzeuge Favus, Trichophytie und Pityriasis, wurde nach baldiger Beseitigung dieses Irrtums, durch QUINCKE[51] (1886), FRANK[22], NEEBE & UNNA[45] und FURTHMANN (1892) die Auffassung vertreten,

dass das klinische Bild des Favus resp. der Trichophytie durch ganz verschiedene Pilzarten hervorgerufen werden könne. Während Pick (1887), Kràl[36] (1891), Mibelli[44] (1892), Marianelli[42] (1892), Wälsch[60] (1896) und viele andere für die Einheit der Erreger eintraten und die verschiedenen Formen der gefundenen Pilze mit dem Polymorphismus zu erklären suchten, fehlte es auch nicht an hervorragenden Vertretern der anderen Richtung, für die besonders Unna und Bodin[11] bei Favus und Unna und Sabouraud bei Trichophytie eintreten.

Eine völlige Einigkeit in den Anschauungen unter den Dermatologen ist bis heute noch nicht über diese Streitfrage erzielt worden und wird wohl auch bei der Schwierigkeit des Objekts nicht so bald erfolgen, immerhin haben sich unsere Kenntnisse über die Erreger des Favus und der Trichophytie gerade durch den heftigen Kampf und die damit verbundenen, eingehenden Arbeiten in beiden feindlichen Lagern derart vertieft und erweitert, dass die Dermatomykosenerreger jetzt zu den am besten studierten Eumyceten gehören, die wir kennen. Von diesen Arbeiten bedürfen die wichtigeren, wie die von Sabouraud, Unna, Bodin, Sabrazès[54], Morris, Pick, Kràl, Rosenbach, Krösing, Wälsch, Fox, Adamson, Bukowski[13] und auch einige neuere einer eingehenden Besprechung, weshalb wir sie in dieser geschichtlichen Uebersicht nicht weiter berücksichtigen werden, sondern auf die Spezial-Ausführungen verweisen.

Litteratur.

[1] Anderson, On the parasitic affection on the skin. London 1868. — [2] Auspitz & Schiff, Favus. Eulenburg's Realencyklopädie. — [3] Bärensprung, Erythrasma Charité Annalen, 1862, Bd. 6, pag. 150. — [4] Bassi, Del mal del segno, calcinaccio o moscardino, 1837. — [5] Bazin, Recherches sur la nature et le traitement des teignes. Paris 1853. — Ders., Leçons théoriques sur les affections cutanées parasitaires. Paris 1858. — [6] Behrend, G., Ueber Trichomycosis nodosa (Juhel Renoy), Piedra (Osorio). Berl. klin. Wochenschr., 1890. — [7] Bennett, On the vegetable nature of tinea favosa, 1842. — Ders., Favus. Monthl. Journ. of med. Science, vol. 11, 1850. — Ders., cit. bei Friedreich. Virch. Arch., Bd. 13, S. 287. — [8] Bernhardt, Erbgrind; Wien. Klinik, 1901, Heft 9. — [9] Biro, Untersuchungen über den Favuspilz. Archiv, 1893. — [10] Boer, Zur Biologie des Favus. Vierteljahrsschr. f. Derm. u. Syph., 1887, S. 429. — [11] Bodin, Note sur le Favus de l'homme. Annales de derm. et de syph., 1893. — Ders., Sur la pluralité du Favus. Ebd., 1894. — Ders., Sur le champignon du Favus de la Souris. Archives de Parasitologie, 1902, V, Nr. 1, pag. 5. — [12] Burchardt, Ueber eine bei Chloasma vorkommende Pilzform. Prß. Vereinsztg., 1859. — [13] Bukowski, Ein Beitrag zur Kenntnis der experimentellen und klinischen Eigenschaften, des Achorion Schönleinii. Arch. f. Derm. u. Syph., 51. Bd., 1900, S. 365. — [14] Cazenave, Traité des maladies du cuir chevelu. Paris 1850. — Ders., Leçons cliniques sur les maladies de la peau. Gaz. des hôp., 1850. — [15] St. Cyr, Beobachtungen über Tinea favosa bei Haustieren. Recueil de méd. vétér., 1869, ref. in der Oesterr. Vierteljahrsschrift für Veterinärkunde, 1870, Bd. 33, und andere Arbeiten über dasselbe Thema, angegeben in der Dissert. v. Römisch: Ueber Favus und Favusbehandlung. Freyburg 1891. — [16] Draper, Observation de souris faveuses, 1854. — [17] Dubreuilh, Précis de dermatologie, Paris 1899. — [18] Eichstedt, Pityriasis versicolor. Frorieps Notizen, 1846. — [19] Elsenberg, Ueber den Favuspilz. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 21, 1889. — [20] Fabry, Klinisches und Aetiologisches über Favus. Arch., 1889. — [21] Fenger, Die Uebertragung des Trichophyton von einer Katze auf den Menschen. Hering's Repert. für Tierheilkunde, Jahrg. 27. — [22] Frank, Favus. Monatsh., Bd. 12, 1891. — [23] Gerlach, Ueber Flechten bei Hühnern, Hunden und Rindern. Gurlt u. Hertwig's Magazin für Tierheilkunde, 1857 u. 1859. — [24] Grawitz, Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. Virch. Arch., Bd. 70, 1877. — Ders., Ueber die Parasiten des Soors, des Favus und des Herpes tonsur. Virch. Arch., Bd. 103, 1886. — [25] Gruby, Comptes rendus.

Acad. des Sciences, t. 13, Paris 1841. — Ders., Ueber Tinea Favosa. Müllers Arch., 1842, p. 22. — Recherches sur les cryptogames qui constituent la maladie contagieuse du cuir chevelu. Comptes rendus de l'Acad., 1844. — [26] Hallier und Hallier & Zürn, Zahlreiche Arbeiten aus den Jahren 1865—1873, genau angegeben in Zürn-Plaut. Die pflanzl. Parasiten. 2. Aufl., 1887, S. 16. — [27] Haubner, Landwirtsch. Tierheilkunde. — [28] Hebra, Med. Jahrbücher, Wien 1855. — [29] Helbert & Schrader, Mäusegrind. Virch. Arch., Bd. 15. — [30] Heusinger, 1826, cit. nach Virchows Beitr. zur Lehre von den bei Menschen vorkommenden Parasiten. Virchows Arch., Bd. 9, 1856. — [31] Jadassohn, Demonstrationen von Favuskulturen. Verhandl. d. Deutschen dermat. Gesellsch., 1889. — Ders., Bemerkungen zu der Arbeit Elsenbergs. Arch., 1890. — [32] Jessner, Favusstudien. Berl. klin. Wochenschr., 1893. — [33] Kaposi, Pathologie u. Therapie der Hautkrankheiten. 1899, S. 977. — [34] Köbner, Klinische u. experimentelle Mitteil. a. d. Dermat. Erlangen 1864. — [35] Kluge, Unters. über den Favuspilz. Dermat. Zeitschr., Bd. 2, S. 141. 1896. — [36] Král, Mitteil. über Hautmicrophyten. Verhandl. d. Dtsch. dermat. Ges. Kongr., 1889, S. 84. — Ders., Ueber den Favuserreger. Wien. med. Wochenschr., 1890, S. 1441. — Ders., Unters. über den Favus. Arch., Erg.-Hefte 1, S. 79, 1891. — Ders., Ueber den Pleomorphismus path. Hyphomyceten. Archiv, Bd. 27, 1894. — [37] Kundrath, Gastroenteritis favosa. Wien. med. Bl., 1884, Nr. 49. — [38] Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. — [39] Mahon jeune, Recherches sur la siège et la nature des teignes. 1829. — [40] Malmsten, Trichophyton tonsurans. Stockholm 1845. — [41] Meissner, Pilzbildung in den Nägeln. Arch. f. phys. Heilkunde. Stuttgart 1853. — [42] Marianelli, Achorion Schönleinii. Pisa 1892. — [43] Megnin, Comptes rendus de la Société de Biologie. 1881. Cit. nach Sabrazès. — [44] Mibelli, Sul favo. Milano 1892. Sehr gute Litteratur. — [45] Neebe & Unna, Die bisher bekannten neun Favusarten. Monatshefte XVI, 1893. — [46] Osorio, zit. bei Gustav Behrend. Realencyklopädie v. Eulenburg. — [47] Perroncito, Il Trichophyton tonsurans, vegetante sopra un ovino. Torino 1872. — [48] Petersen, Encyklopädie der Haut- u. Geschlechtskrankh. v. Lesser. Art. Favus, 1900. — [49] Peyritsch, Beitrag zur Kenntnis des Favus. Wien. med. Jahrb., 1869. ref. Arch. f. D., 1869. — [50] Pick, Unters. über die pflanzl. Hautparas. Verhandl. d. Zool. bot. Ges., Wien 1865. — Ders., Ueber Favus. Prager med. Wochenschr., 1887. — Ders., Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 12, 1891. — Ders., Unters. über Favus. Ergänz.-Heft 1 des Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 23, 1891. — Ders., Der augenblickliche Stand der Dermatomycosenlehre. IV. Kongressber. d. Dtsch. derm. Ges., 1894. — [51] Quincke, Ueber Favuspilze. Arch. f. exper. Path., 1886. — Ders., Ueber Favus. Monatshefte, 1887. — [52] Remak, Diagnost. u. pathog. Untersuchungen, 1845. Cit. nach Jarisch. — [53] Sabouraud, Favus. La pratique dermatologique, 1900. — [54] Sabrazès, Favus de l'homme, de la poule et du chien, 1893. — [55] Simon, Favus bei Mäusen. Arch. f. Derm., 1872 u. 1873. — [56] Schönlein, Zur Pathologie der Impetigines. Müllers Archiv, 1839. — [57] Siedamgrotzky, Ueber Alopecie der Hunde. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen, 1871. Cit. nach Zürn. — [58] Tischutkin, Die Pilze der Gattung Achorion. Dissert. St. Petersburg, 1894. — [59] Unna s. auch Neebe, Mycologische Beiträge, 1880. — Ders., Drei Favusarten. Monatsh., 1892. — Ders., Piedra nostras. Medizinalzeitung, 1895. — Ders., Piedra nostras, Festschrift, 1896. — [60] Waelsch, Ueber die Mannigfaltigkeit der Wachstumsform der pathogenen Schimmelpilze. Archiv, 1896, Bd. 37. — [61] Willan Bateman, Delineations of cutaneous diseases. London 1817. — [62] Weyl, Die pflanzlichen paras. Hautkrankheiten Handbuch d. speziellen Pathologie und Therapie von Ziemßen, 1884. — [63] Wilson, On the Phytopathologie of the skin and Nosophydermata. London 1864.

Favuspilzgruppe.

Definition.

Der Favus des Menschen und der Tiere ist charakterisiert durch das Auftreten bestimmter Pilzkörper, die zwischen dem Rete Malpighi und der Hornschicht liegen. Dieselben scheinen der Haut aufzuliegen, sind aber im jugendlichen Zustand noch mit Hornschicht bedeckt, sitzen meist um ein Haar herum, sind beim Menschen von schwefelgelber, bei Tieren von gelber, grauer oder weißgelber Farbe, von trockener Beschaffenheit, kreisrund und in der Mitte mit einer Eindellung versehen. Wegen dieser

schüsselförmigen Gestalt bezeichnet man sie mit dem Namen »Scutula« Schüsselchen (Fig. 38). Diese Form behält das Scutulum aber nur so lange, als es von Hornschicht bedeckt ist, hat es dieselbe durch Wachstum gesprengt, so wächst es als atypische Pilzborke weiter.

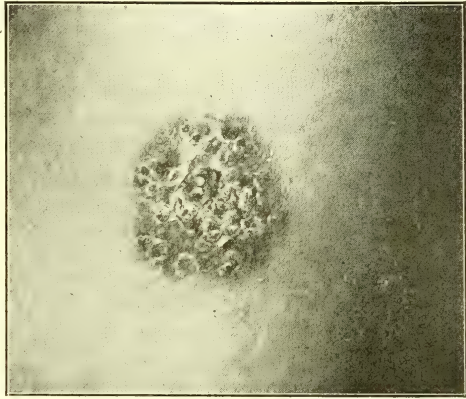


Fig. 38. Scutulumbildung.

Lokalisation.

Die Krankheit befällt beim Menschen meist den behaarten Kopf, kann aber auch an jeder anderen Stelle des Körpers vorkommen (Rumpf, Extremitäten, Augenlider, Penis, Nägel) und in ganz seltenen Fällen durch Uebertritt der Pilzsporen in den Kreislauf eine generalisierte Mykose hervorrufen (Kundrat[11], Kaposi[11]).

Bei Tieren bietet die Lokalisation nichts Besonderes, indessen sind auch hier der Kopf, die Nase, Ohren und die Backen bevorzugt und zuerst ergriffen, von hier aus kommt es viel häufiger als beim Menschen zum Favus der ganzen Körperoberfläche.

Häufigkeit und geographische Verbreitung.

Favus war früher eine sehr häufige und allgemein verbreitete Krankheit der ärmeren Klasse der Bevölkerung. Mit der fortschreitenden Kultur weicht der Favus immer mehr zurück. Daher kommt es, dass er in Deutschland, England, Schweiz, Japan und Amerika eine seltene Krankheit darstellt, während er in Oesterreich, Russland, Schottland, Italien, Spanien, Zentralasien, China und Aegypten auch heute noch als eine recht gewöhnliche Hautaffektion zur Beobachtung kommt. In Frankreich, Holland und Skandinavien ist er noch häufig, aber im Abnehmen (Petersen[48]).

Disposition.

Disponiert sind jugendliche Individuen, ältere favuskranke Personen haben sich die Erkrankung wohl immer in der Jugend zugezogen, indessen sind erwachsene Personen auch für das Contagium empfänglich, wenn sie massenhaft mit den Sporen des Pilzes in Berührung kommen, sei es bei der Behandlung favuskranker Personen (Folly), sei es bei der absichtlichen Uebertragung, durch Impfung. Das weibliche Geschlecht ist für Impfung empfänglicher als das männliche (Kràl, Sabrazès). Rassendisposition, wie man früher annahm, existiert nicht, natürlich werden aber diejenigen Völkerschaften besonders häufig befallen, welche in der Kultur zurück sind oder mit Haustieren, wie Katzen und Hunde, infolge Gewohnheit und Sitte im innigen Beisammensein zu leben pflegen.

Mazerierte Haut nach Prießnitz- oder Breiumschlägen erhöht die Disposition. Uebertragung von Favus auf mit Umschlägen solcher Art behandelte erwachsene Patienten, die zufällig in Sälen lagen, in denen Favuskranke gelegen hatten, sind beobachtet (Kaposi).

Contagium.

Der Favus wird durch die Sporen des Pilzes verbreitet, die Mycelien selbst sind nicht imstande krankheitserzeugend zu wirken (Grawitz, 1876). Kinder stecken sich sehr häufig und leicht untereinander an (Sabrazès), werden auch mitunter von Katzen seltener von Mäusen favuskrank.

Von den Tieren erkrankt am häufigsten die Maus, dann die Katze durch das Verzehren favuskranker Mäuse (Drapper), dann der Hund, der durch die Katze angesteckt wird, ferner Kaninchen, Pferde und Hühner, auch bei einem Kasuar habe ich Favus beobachtet.

Arten oder Varietäten.

Aus der geschichtlichen Uebersicht ersahen wir, dass Hebra (1855) annahm, das Favus, Trichophytie und Pityriasis versicolor durch ein und denselben Pilz erzeugt würden und zwar auf Grund der klinischen Beobachtung, dass gar nicht selten bei einem Individuen Favusscutula, Herpesringe und Schuppen auftreten können. Diese Anschauung wurde durch Köbners Untersuchungen (1864) geändert, der feststellte, dass der Entwicklung des Scutulums ein Ringstadium vorausgeht, das er als herpetisches Vorstadium bezeichnete und dass man mit Favuskulturen bei der Impfung Herpesringe auf menschlicher Haut erzeugen könne, Beobachtungen, die durch Pick (1865) Bestätigung erhielten. Den kulturellen Nachweis, dass die 3 Pilze identisch seien, hatte Grawitz zu erbringen gesucht (1876), indes überzeugte er sich später (1886) bei der Wiederaufnahme seiner Arbeiten nach Einführung der Kochschen Methoden von der Unrichtigkeit dieser Hypothese. Durch die Quinckesche Arbeit (1887) wurde die wichtige Thatsache erkannt, dass eine als klinische Einheit aufgefasste Krankheit durch (scheinbar) sehr verschiedene Pilzarten erzeugt werden könne. Quincke fand bei der Untersuchung verschiedener Favusfälle 3 Pilze, die er mit α, β, γ bezeichnete. Sie zeigten in Bezug auf Wachstum und Pathogenität, auch auf Lokalisation der Läsionen, beträchtliche Unterschiede. Ein Jahr später gab Quincke (1888) die eine Pilzart (β) auf und unterschied nunmehr nach der Lokalisation zwischen einem Pilz des Favus herpeticus und einem des Favus vulgaris. Er konnte beide Pilzarten an einem Individuum feststellen. Den α-Pilz erklärte er mit dem im selben Jahre von Boer entdeckten Mäusefavuspilz mit Puccinia ähnlichen Sporen für identisch, da er den Pilz häufig auf der Maus und nur mitunter auf Menschen fand. Zahlreiche Forscher beschäftigten sich in der folgenden Zeit mit der Nachprüfung der Quinckeschen Untersuchungen. So fand Fabry stets den γ-Pilz, aber auch auf glatter Haut, wo er nach Quincke nicht vorkommen sollte (1889), Elsenberg in einer großen Anzahl von Fällen 2 Pilzvarietäten, die den β- und γ-Pilzen Quinckes glichen, in den Krankheitsherden sehr assoziiert waren, und sich durch Plattenkulturen nicht trennen ließen (1889 und 90), Jadassohn[31] (1889) nur einen Pilz, der mit dem Grawitzs und der 2. Varietät Elsenbergs übereinstimmte. Im gleichen Jahre begannen die wichtigen Arbeiten Kràls. In seiner ersten Veröffentlichung konnte er aus 2 Favusfällen 6 verschiedene Pilze züchten, unter ihnen den β- und γ-Pilz Quinckes und den ersten Pilz von Elsenberg. Nach Ausarbeitung eine neuen Trennungsmethode (s. S. 608), die der Eigenart der Dermatomykosenerrreger angepasst war und durch deren Anwendung erst die von Koch geforderte Trennung

der Keime völlig ermöglicht wurde, konnte KRÀL (1891) nur noch einen einzigen Pilz mit ganz bestimmten Eigenschaften aus den verschiedensten Fällen von Favus züchten. Da, wie aus seiner oben erwähnten Arbeit hervorgeht, das Scutulum viel verschiedene Eumyceten enthalten könne*), so stellte KRÀL den Grundsatz auf, dass man zum Ausgangspunkt von Reinkulturen nur solche Keime wählen dürfe, die unter Kontrolle von einem einzigen Keim ausgewachsen sind. Zugleich mit der KRÀLschen Arbeit erschien eine gleichfalls sehr wichtige klinische Studie PICKS, durch die bewiesen wurde, dass 1. die Aufstellung mehrerer Favusformen nicht statthaft ist, dass keinerlei Veranlassung vorliegt, den Favus an behaarten und unbehaarten Stellen als zwei verschiedene Krankheiten zu betrachten; 2. dass es nur von den örtlichen Verhältnissen abhängig ist, ob es zur Entwicklung der einen oder anderen Form kommt, ob die Krankheit abortiv verläuft, oder bis zur vollständigen Ausbildung des typischen Scutulums gelangt; 3. dass, wie aus an 13 Individuen angestellten Impfungen mit Reinkultur von Favus hervorgeht, der vom behaarten Teil des Kopfes stammende Pilz aus einem Scutulum auf unbehaarten Körperstellen Favuserkrankungen meist mit herpetischem Vorstadium hervorruft, dass die Reinzucht aus demselben Scutulum dieselbe Krankheit erzeugt, und dass die aus beiderlei Arten von Impfscutula gezüchteten Pilze mit den aus genuinen Herden gezüchteten Pilzen übereinstimmen, dass Favus also einen einheitlichen Krankheitsprozess darstellt, der durch den von KRÀL isolierten Pilz hervorgerufen wird (1891). Bestätigung der KRÀLschen und PICKschen Forschungen erfolgte durch sehr eingehende Arbeiten von MIBELLI (1892), MARIANELLI (1892), DUBREUILH und SABRAZÈS (1893).

Auf dem Kongress in Siena demonstrierte MIBELLI (1891) Kulturen von DUBREUILH, SABRAZÈS, KRÀL, MARIANELLI und seine eigenen, die vollständig miteinander übereinstimmten, soweit sie vom Menschen stammten.

Nach diesen Arbeiten könnte man geneigt sein, die Favusfrage als im Sinne der Einheit des Erregers entschieden zu betrachten, aber die Forschungen anderer Autoren brachten mehrere Angaben im entgegengesetzten Sinn. So züchtete FRANK (1891) 3 verschiedene Pilze aus Mäuse und Menschenfavus und UNNA und NEEBE (1893) kamen auf Grund von Vergleichungen eigener Kulturen mit denen anderer Forscher verschiedener Länder zu dem Resultat, dass nicht weniger als 9 Arten existieren müssten, 3 aërophile und 6 aërophobe. Sie unterschieden zwischen: Achorion eutythrix, dikroon, atakton, radians, akromegalicum demergens, cysticum, moniliforme, tarsiferon. Von diesen 9 Arten habe ich 3 näher studiert, nämlich Ach. eutythrix, atakton und dikroon. Die Kulturen wurden mir von Herrn Dr. UNNA s. Z. zur Verfügung gestellt. Ich halte Ach. euthytrix und atakton unter sich für identisch und identisch mit dem α-Pilz QUINCKES und dem BOERschen Pilz, kann also die Angaben JESSNERS[32] aus dem Jahre 1893 voll bestätigen. Achorion dikroon ist mit dem von KRÀL (1891) und mir studierten Pilz, ebenso mit dem γ-Pilz QUINCKES identisch. Dieser Pilz wird für gewöhnlich im menschlichen Favus gefunden, nur ganz ausnahmsweise Ach. eutythrix. Der letztere ist kein Achorion, sondern bildet eine Uebergangsform zwischen

*) Diese Angaben KRÀLS konnte ich in meinen Fällen nicht bestätigen.

Favuspilzen und Trichophytie resp. Mikrosporiepilzen. Er erzeugt den Favus bei der Maus (Bodin, 1902).

Von den nun folgenden sehr zahlreichen Arbeiten mögen hier nur die allerwichtigsten erwähnt sein. Zu ihnen gehört unbedingt in erster Linie Sabrazès (1893) ausgezeichnete Monographie »Sur le Favus de l'homme, de la poule et du chien«. Er kommt zu dem Resultat auf Grund ausgedehnter Versuche an Mensch und Tier: es giebt nur einen Favuspilz des Menschen, aber es giebt auch einen des Hundes und einen der Hühner. Die ersten beiden Arten machen Scutula auf der Haut des Menschen, alle 3 Arten Scutula von verschiedener Malignität auf der Haut der Maus. Im Gegensatz zu Sabrazès nahm Bodin erst (1893) 7 verschiedene, später (1894) 5 Arten von Favus an. Er hält jetzt (1902) den Mäusefavus für eine ganz bestimmte Art, die dem Menschenfavus ferner steht, als der Mikrosporie s. o.

Biro (1893), Kluge (1896), Bukowsky (1899), Sabouraud (1900) sprechen sich für die Einheit des Favuserregers aus, Tischutkin (1894) prüfte sein Material und viele fremde Kulturen, darunter Unnasche, den Hühnerfavus von Megnin (1881), den Hundefavus von Sabrazès[43] (1893) u. s. w. und fand den weitgehendsten Polymorphismus aller Pilze. Er konstatierte, dass die Merkmale, welche die Forscher veranlasst hatten, besondere Arten von Favus zu konstruieren, in ein und derselben Kultur auftraten, wenn man die Qualität des Nährbodens, die Konzentration, die Temperatur, den Wassergehalt, die Reaktion u. s. w. veränderte. Er schließt aus seiner sehr sorgfältigen Arbeit, dass der Favus durch eine einzige Pilzart verursacht werde.

Wir schließen unsere Uebersicht mit der wichtigen Arbeit von Wälsch[21] (1898), die den Experimentalbeweis erbringt, dass Mäusefavus durch Passieren der menschlichen Haut zu echtem Menschenfavus umgezüchtet werden kann.

Resumé.

Ueberblickt man die hier kurz erwähnten wichtigeren Arbeiten über die Artenfrage, so wird man dazu ungezwungen in folgender Weise Stellung nehmen können:

Der Favuspilz repräsentiert sich, da er von Natur aus sehr polymorph ist, in verschiedenen äußeren Verhältnissen äußerst verschieden. Wenn er auf einer bestimmten Tierspecies sich eingenistet hat und die Individuen derselben einen langen Zeitraum immer und immer wieder befällt, so muss er, nach den S. 540 erwähnten polymorphistischen Gesetzen gewisse festbleibende, charakteristische Eigenschaften annehmen, die er nicht nur selbst zäh festhält, sondern auch auf weite Generationen hinaus vererben kann. Es gelingt nicht immer leicht, auch nicht in kurzer Zeit, auch nicht mit unseren gewöhnlichen, botanischen Hilfsmitteln, diese festeingewurzelten Eigenschaften nach Belieben umzuzüchten. Aus der Art hat sich eine Varietät abgezweigt, die mit der ursprünglichen Art so wenig Uebereinstimmung zeigt, dass man sie für eine neue Art erklären müsste, wenn man nicht wüsste, dass es in der That für einige dieser tierischen Varietäten gelungen ist (Tischutkin bei Hühner- und Hundefavus, Wälsch bei Mäusefavus), sie durch Aenderung der äußeren Verhältnisse resp. durch Passage anderer Hautarten in die gewöhnliche, ursprüngliche Form zurückzuzüchten. Echte Arten hätten auch unter diesen Verhältnissen ihre spezifischen Merkmale bewahrt.

Mikroskopische Untersuchung der Krankheitsprodukte.

Pilzelemente im Scutulum.

Wenn man die Bestandteile eines Scutulums behufs mikroskopischer Durchforschung in 40 % Kalicarbonicumlösung oder 15 % Natronlauge zerzupft und über der Flamme auf dem Objektträger leicht erwärmt hat, so treten die massenhaften Pilzelemente und vielgestaltigen Pilzformen mikroskopisch deutlich hervor. Diese Massenhaftigkeit und Vielgestaltigkeit ist für Favus des Menschen charakteristisch. Man unterscheidet unter dem Mikroskop bei mittelstarker Vergrößerung, einerlei, ob es sich um Menschen- oder Tierfavus handelt, folgende Einzelheiten:

1. Doppelt konturierte ovale, runde oder rechteckige Sporen, 3—8 μ lang und 3—4 μ breit, allein und in Ketten. Diese Sporen setzen das Centrum des Skutulums zusammen.

2. Mycelienhaufen, in der Mitte unentwirrbar, am Rande knorrige, fettglänzende, mit körnigem Protoplasma versehene, sehr verschieden breite Schläuche, an den Enden manchmal zweigabelig geteilt, an den Spitzen keulenförmige Anschwellungen. Die Fäden knospen auch seitlich und schnüren die Seitenhyphen beinahe rechtwinklig ab (s. Fig. 5).

3. Detritusmassen, Fetttröpfchen, vereinzelte gequollene Hornzellen und Epidermiszellen.

Es fehlen völlig fremde Pilzelemente: Das Scutulum stellt im Innern eine Reinkultur des Favuspilzes dar (Unna, Sabrazès).

(Ueber Anordnung der Pilze im Scutulum, Entstehung derselben, Wirkung auf die Umgebung s. S. 611.)

Pilzelemente im herpetischen Vorstadium und auf erythematösen Flecken.

Die Vorbereitung der Schuppen mit Natronlauge genügt manchmal nicht, um die sehr sparsam vorhandenen Pilzelemente zu erkennen. Folgende, von mir etwas modifizierte Methode von Bizzozero[1] führt fast stets zum Ziel:

Schuppen werden mit Eisessig auf den Objektträger gebracht und mit einem anderen breitgequetscht. Dann Alkoholanwendung und Erwärmung bis Alkohol und Essigsäure verdunstet sind und die Schüppchen noch etwas feucht auf trockener Umgebung liegen. Färbung mit Zielscher Lösung 3 Minuten lang. Vorsichtig mit Fliesspapier abtupfen, Jod-Jodkaliumlösung (1 : 2 : 300) 1 Minute. Dann Anilinöl oft gewechselt, bis keine Farbwölkchen mehr abgegeben werden. In Anilinöl wird nach Auflösen des Deckgläschens untersucht. Die nur in geringer Anzahl vorhandenen Favuselemente erscheinen tiefdunkelrot auf blassrosa gefärbtem Gewebe.

Pilzelemente im Haar.

Im Haar sind die Pilze schon mit Natronlauge deutlich nachweisbar, meist als aus rechteckigen Gliedern bestehende Mycelketten. Färbung wie unter Schuppen angegeben nach vorheriger gründlicher Entfettung der Haare durch Einlegen in Aether-Spirituslösung auf mehrere Stunden.

Pilzelemente in den Nägeln

behandelt man mit der Feile (Sabouraud) oder man macht dünne Rasiermesserschnitte, die man färbt. Lieblingssitz der Pilze ist zwischen Nagelbett und Nagellamina. Man bemerkt meist versporte Mycelien.

Reinkulturen.

Bei Favus kommt man fraglos mit der KRÀLschen Methode*) am schnellsten zu Reinkulturen. Man kann aber auch auf gewöhnliche Weise Agarplatten gießen und Partikelchen auslegen, die man aus der Mitte eines Scutulums entnommen hat. Gelatineplatten sind nicht zu empfehlen, da Favus höhere Temperaturen zum Wachstum braucht. Man erhält bei der KRÀLschen Methode schon nach 24 Stunden Keimung der Sporen und kann nach 48 Stunden bequem unter dem Präpariermikroskop abimpfen. Die junge Kultur wird auf 1 ½ % Zuckerpepton-**) agar (4 : 2 : 100) in ERLENMEYERschen Kolben (100 Grm. Inhalt) in der Mitte auf der Oberfläche ausgelegt und die Kultur dann ohne Gummibedeckung in dem Brutofen belassen. Impfung in den Nährboden und Luftabschluss durch Kappe bewirkt Störungen in der Entwicklung der Kulturen, ferner muss für eine genügende Menge Nährboden gesorgt sein, man wird die Agarschicht 1½ cm hoch wählen. Hat man all die kleinen Vorschriften SABOURAUDS richtig befolgt, so erhält man in 14 Tagen bis 3 Wochen schöne Kulturen, aus denen man die Varietät bestimmen kann, ohne zu sehr durch den Polymorphismus gestört zu werden.

Die Beschreibung der Reinkulturen ist schwierig und umständlich und reicht nie aus, um eine Kultur so zu schildern, dass gegebenen Falls eine gezüchtete Kultur danach bestimmt werden könnte. Ich habe deshalb eine Anzahl von Photogrammen von einigen meiner Reinkulturen hergestellt und glaube, dass dieselben die Beschreibung wesentlich vereinfachen. Ich werde nur die Punkte zu berücksichtigen brauchen, die aus der Abbildung nicht ersichtlich sind.

Man kann zwei Haupttypen unterscheiden:

1. Den Wachstyp, (β u. γ Pilz Quinckes, Achorion dikroon UNNAS, KRÀLS Pilz***), Menschenfavuspilz SABRAZÈS u. s. w.) (Taf. VII, Fig. 177, 178 und 179. Gelbliche Kuchen von wachsartiger Beschaffenheit mit radiären Falten und zentralen Erhebungen. In der Regel kein Luftmycel, jedoch kommt es mitunter zu einem kurzen Flaum, wie in Fig. 177 ersichtlich.

2. Den Flaumtyp. α Pilz Quinckes, Achorion eutythrix (UNNA), Mäusefavus. Weiße, mit hohem Flaum bedeckte Scheiben mit zentralen unregelmäßigen Erhebungen. Farbe wechselnd, schneeweiß, rötlich, gelb. Bildet ein Bindeglied zwischen Favus und Trichophytiepilzen. (Taf. VI, Fig. 163.)

Taf. VII, Fig. 176 zeigt einen Pilz, der aus der Läsion eines Knaben gewonnen wurde, der von Mäusen angesteckt war. Uebergang des Flaumtyps in den Wachstyp. Eigene Beobachtung.

Taf. VI, Fig. 171 Hundefavus SABRAZÈS, Oospora canina.

---

* Man nimmt recht viel Material in eine Porzellanschale und verreibt dasselbe mittelst ausgeglühter Infusorienerde mit einem Porzellanstößel ohne zu brüsk aufzudrücken. Dann beschickt man flüssig gemachtes Agar (40° C.) mit 2 bis 3 Platinösen infizierter Infusorienerde per Röhrchen und gießt Platten. Nach 2 mal 24 Stunden wird untersucht. Man kann auch in bekannter Weise Verdünnungen anlegen, wenn es das Material erfordert.

**) Milieu d'épreuve von SABOURAUD besteht aus Maltose 4,0, Pepton 2,0, Fucus crispus 1,5 und Aqu. destillat. 100,0. Die Maltose kann durch Glycerin, Traubenzucker, Mannit u. s. w. ersetzt werden, statt dieser Mittel kann man auch Brauwürzeagar verwenden. Nicht zu lange kochen! Zu milieu d'épreuve ist stets Maltose zu verwenden.

***) Mutterkultur stammt aus dem KRÀLschen Laboratorium.

Mikroskopische Untersuchung der Reinkulturen und besondere Eigentümlichkeiten derselben.

Die Untersuchung der fertigen Reinkulturen unter dem Mikroskop stösst naturgemäß wegen der starken Verfilzung der Mycelfäden auf Schwierigkeiten. Bei starkem Zerzupfen mit Nadeln kann man zwar einzelne Details unterscheiden, aber über die Anordnung der fruktifizierenden Teile zum vegetativen Körper erhält man keinen Aufschluss. Bessere Resultate geben gefärbte Schnitte durch die, in Formalin u. s. w. gehärteten, Agarkulturen. Den besten Aufschluss über Wachstum und Anordnung der Elemente erhält man bei der Zucht in mit Nährbouillon beschickten flachen Glasschalen oder durch direkte Beobachtung der auf Objektträgern aufbewahrten und in situ gezüchteten Hautschüppchen, Haaren u. s. w. Da der zusagendste Nährboden für die Dermatomykosenerreger nicht die Flüssigkeit, sondern der feste Nährboden der Haut ist, so erhält man mit der letzteren Methode*) die schnelleren Resultate:

Nach Keimung der Sporen, die bei 35° C. schon in 14 Stunden erfolgt, bildet sich um die Sporenhäufchen ein sternförmiger Mycelstern. Von diesem Mycel zweigt sich in den nächsten 24 Stunden ein ganz feines Luftmycel ab, das Ektosporen abschnürt (Taf. V, Fig. 155); während dieser Zeit kommt es auch zur Mycelversporung der auf und in dem Nährboden liegenden Mycelien (Fig. 39 und Taf. V, Fig. 156). Hiermit ist der Vegetationstyp normaler Weise abgeschlossen. Alle Sporen, auch die Luftsporen können keimen und den Vegetationscyklus wiederholen. Dadurch wachsen die Kulturen peripherwärts und gewinnen auch schnell an Dicke. Die moosförmigen Ausläufer sind aus Taf. VII, Fig. 184 u. 185 ersichtlich. Auf flüssigen Nährböden, Milch, und in Massenkulturen auf Agar, Gelatine, Kartoffeln kommt es außerdem noch zu verschiedenen anderen Formen: zu Chlamydosporen (bes. auf Kartoffeln), zu gelben Körperchen (Protoplasmaaustritten) (s. Fig. 6 u. 7), kronleuchterartigen Mycelien, Spindelsporen (Taf. V, Fig. 154) korkzieherartigen Bildungen**) am Mycel, plasmodienartigem Mycel und sekundärem Luftmycel auf alten Kulturen (duvet blanc). Die Gelatine wird, wie bei allen Dermatomykosenerregern, langsam verflüssigt oder erweicht; hierbei kommt es manchmal zur Bildung eines dunkel gelblichen bis rötlichen Farbstoffs, der auch regelmäßig auf Agarstrichkulturen auf der Kehrseite der Kulturen sichtbar ist. Auf Brodscheiben bemerkt man bei vielen Favuskulturen einen eigentümlichen Geruch nach Mäuseharn, den wir auch am Kopf der favuskranken Kinder häufig wahrnehmen. Kulturen von Hühnerfavus auf diesem Nährboden riechen nach Käse. Dieser Geruch scheint mit der Entwicklung einer Gasart zusammenzuhängen, die dort gebildet zu werden scheint, wo Chlamydosporen und Oidien entstehen. Dort gerade erfolgen auch die charakteristischen Auftreibungen der Kulturen und in Taf. VII, Fig. 177 kann man ersehen, wie die andrängende Gasentwicklung die Kultur nach oben gesprengt hat***). Ektosporen und Spindelkonidien finden sich nur am Luftmycel, kommen also speziell dem Flaumtyp zu, erstere finden sich aber auch, wie schon oben bemerkt, anfangs kurz nach der Keimung der Sporen bei allen Favuskulturen.

*) Genau beschrieben im Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, 31. Bd. 1902, Nr. 5.

**) Die von Matruchot & Dassonville[12] für Anlagen von Askosporen gehalten werden.

***) Nähere Angaben über diese Veränderungen findet man in den Verhandlungen d. G. D. Naturf. u. Aerzte, 73. Versammlung.

Auf den Polymorphismus der Kulturen kann hier nicht näher eingegangen werden. Um nur ein Beispiel zu geben, verweise ich auf Taf. VII, Fig. 178 u. 179. Diese beiden Kulturen sind von derselben Mutterkultur gewonnen, nur ist Fig. 178 auf Maltose, Fig. 179 auf Bierwürze-Agar gewachsen. Ein ganz unbeständiges Merkmal sind bei unseren Pilzen alle Pigmentbildungen, die verschwinden und entstehen, ohne dass wir die Ursache davon ermitteln können. Eine wochenlang reinweiß gebliebene Kultur kann bei der Abimpfung plötzlich ein kirschrotes Pigment (Taf. VI, Fig. 170 u. 171) bilden und umgekehrt dann eine rote Kultur bei der Ab-



Fig. 39. Favusschüppchen in situ gezüchtet, unten links die Schuppe, *End*: Mycelversporung; *Ect.*: Ektosporen am Luftmycel.

impfung plötzlich weiß werden. Der Wachstyp geht mitunter in den Flaumtyp über, aber der letztere scheint eine große Konstanz zu besitzen.

Physiologisches.

Favus bedarf höherer Temperaturen zu seiner günstigen Entwicklung. Das Optimum liegt bei 35° C. Einzelne Varietäten wachsen auch bei niederen Temperaturen, so Hundefavus bei 12—13° C. Unter 10° C. findet kein Wachstum statt. Favus bedarf zu seiner Ernährung des Stickstoffs in reichlicher Menge und wächst auf reiner Kohlehydratnahrung nur kümmerlich. Hierin unterscheidet er sich von den Trichophytie-

pilzen (Verujsky). Favus verträgt kurze Zeit 44° C., ist aber gegen höhere Grade empfindlich. 60° C. tötet ihn in wenig Sekunden. Die gebräuchlichen Desinfektionsmittel in der gewöhnlichen Konzentration töten Favussporen in kurzer Zeit. Verzögernd auf die Keimung wirken Alkohol, ätherische Oele und Säuren. Schwefelige Säure in Dampfform tötet Favussporen in kurzer Zeit. Favussporen konservieren sich in den Scutulis meinen Beobachtungen nach viel kürzere Zeit als gewöhnlich angegeben wird. Schon nach 3—4 Monaten erlischt ihre Keimfähigkeit. Dagegen halten sich Sporen in Mäusefavusscutulis jahrelang. Kulturen von Favus gehen schon oft nach 6—8 Wochen nicht mehr an. Kartoffelkulturen halten sich am längsten.

Impfung.

Graue Mäuse sind sehr empfänglich bei der Impfung. Sie bekommen auch schon Scutula am Kopf, wenn man sie Favuskulturen verzehren lässt (Unna). Sabouraud empfiehlt die Schwanzwurzel als Impfstelle. Beim Menschen ist die innere Fläche des Oberschenkels zu empfehlen. Einspritzung von Sporen in die Venen von Kaninchen führt zu Pseudotuberkulose der Lunge, wo sich die Fäden fangen, nach Sabrazès & Bukowski. Bei Verwendung sehr schwacher Pilzemulsionen bleiben die Tiere am Leben, sonst gehen sie je nach der Stärke der Emulsion in 7—14 Tagen zu Grunde. Im Centrum der Knötchen finden sich die sternförmig actinomycesähnlich angeordneten Mycelien von Leukocytenwällen dicht umgeben. Die Knötchen sind teils sehr klein, teils größer, einige treten aus der Pleuraoberfläche hervor. Genauere histologische Befunde giebt Bukowski. Einspritzung von Favussporen in die Bauchhöhle bewirkt Pseudotuberkulose des Peritoneums (Sabrazès). Einen diagnostischen Wert für Favus haben diese Injektionen nicht, da auch Trichophytiesporen die gleichen Veränderungen hervorrufen (Sabrazès). Auch sind sie von nicht konstant pathogener Wirkung. Empfänglich für Impfung mit Favus sind außer Mäusen noch Ratten, Meerschweinchen, Katzen, Hunde und Hühner.

Favuskrankheit des Menschen.

1. Favus der Kopfhaut.

Die Scutulumbildung findet meistens ihren Ausgangspunkt von der Mündung eines Haarfollikels. Nach einem sich meist der Beobachtung entziehenden wenig auffälligen erythematösen Stadium entstehen hier zunächst rötere Stellen, dann kleine gelbliche Punkte. Darauf wachsen diese Punkte rasch in 10—14 Tagen zu linsengroßen Scutula heran. Dieselben sind besonders gut wahrnehmbar, wenn man die Haut mit Alkohol befeuchtet (Neisser[11]).

Histiologie des Scutulum.

Nach Unna ist das Scutulum ein rein aus Hyphen und Sporen bestehender in die Hornschicht eingelassener, nicht an den Haarfollikel gebundener Pilzkörper. Die Fäden wachsen senkrecht von allen Seiten aus der Hornschicht empor so, dass nur die unteren und seitlichen kräftig ernährten Partieen kräftig wachsen, während die oben entspringenden Fäden infolge der mangelhaften Ernährung im Wachstum zurückbleiben.

Dadurch soll das wallartige Wachstum des Scutulum zustande kommen. Mibelli spricht sich in ähnlichem Sinne aus, Wälsch bezweifelt die Richtigkeit dieser Theorie und weist darauf hin, dass auch ein peripheres Wachstum des Scutulum besteht. Kaposi[11] glaubt, dass die Dellung mit der Befestigung der Hornschicht an der Cuticula des Haars zusammenhänge und dadurch nur die Partieen gehoben werden könnten, die um das Haar herum gelagert sind. Hierfür spricht, dass die typische Form des Scutulum verschwindet, wenn die Hornschicht gesprengt ist, dagegen die Thatsache, dass Scutula auf haarfreier Haut (Augenlidern und Penis Beschnittener) beobachtet sind. Außerdem kann man bei manchen Favuskulturen ein ähnliches Wachstum der künstlichen Kulturen beobachten (z. B. beim Hundefavus).

Gleichzeitig mit der Scutulumbildung sind auch die Haare von der Pilzwucherung ergriffen worden. Die Haare sehen glanzlos aus, pflegen aber nicht so leicht wie bei Trichophytie abzubrechen, sondern fallen mit ihren Wurzelscheiden aus. Da der Favus mit Narbenbildung heilt, so pflegt der Verlust der Haare ein dauernder zu sein.

Die Hauptentwicklung der Pilze liegt nach Wälsch am oberen Ende der inneren Wurzelscheide. Von hieraus erfolgt nach oben und unten Wachstum der Mycelien sowohl extrafollikulär als auch an der Oberfläche des Haars zwischen Cuticula und Rinde und auch in derselben, aber nicht so mächtig wie bei manchen Trichophytieen. Der Bulbus bleibt frei von Pilzentwicklung (Unna-Wälsch). S. Fig. 40.)

Außer den typischen Scutula giebt es noch degenerierte, die keine bestimmte Form haben, auch keine Reinkulturen darstellen.

Zunächst bleiben die Scutula isoliert, später fließen einige derselben zusammen, lösen sich ab oder zerfallen in formlose bröckliche Pilzmassen, die der Kopfhaut nur lose aufsitzen. Nach und nach werden, wenn keine Behandlung eintritt, immer mehr Partieen der Kopfhaut ergriffen und mit Ausnahme der seitlichen, die häufig intakt bleiben, die ganze Kopfhaut in Mitleidenschaft gezogen.



Fig. 40. Favushaar. Das obere Ende stark vergrößert.

Komplikationen.

In diesem Stadium der Erkrankung stellen sich häufig Komplikationen ein, wie impetiginöses Ekzem, gewöhnliches Ekzem, Dermatitis mit Drüsenschwellungen und Phtiriasis (Bodin), von anderen Autoren wird das Vorkommen von Läusen bei Favus geleugnet, sie sollen den üblen Geruch der Favusborke scheuen. Zu tieferen Geschwürsbildungen kommt es beim Menschenfavus nicht.

Folgezustände und Verlauf.

Wo die Scutula der Haut eingelagert sind, da befinden sich auch entsprechende konkave feuchtglänzende Vertiefungen, wie ersichtlich, wenn man ein Scutulum entfernt. Diese Einbuchtungen geben bei langem Bestand des Favus den Ausgangspunkt für atrophische Prozesse in der Haut und Narbenbildung, mit dem die Favuskrankheit ihren Abschluss erreicht. Bis diese Narbenbildung aber überall eintritt, pflegen Jahrzehnte zu vergehen, da die Krankheit nur ganz allmählich und schubweise sich ausbreitet (JARISCH[10]).

Außer dieser typischen, favösen Erkrankung der Kopfhaut kommen nach DUBREUILH[4] noch drei verschiedene Formen vor: ein pityriasisches Stadium, ähnlich der Psoriasis, eine Form, die mit Impetigo contagiosa Aehnlichkeit hat und eine an Alopecia erinnernde Erkrankung. Ich selbst habe einmal einen Kerion beobachtet, der durch Achorion Schoenleinii verursacht war.

Die subjektiven Symptome sind gering, trotz ausgedehnter Affektionen sind die Klagen der Patienten meist auf die begleitenden Komplikationen beschränkt. Ueber Juckgefühl wird aber häufig geklagt. Der Geruch der von Favuskranken ausgeht, ist außerordentlich charakteristisch und erinnert am meisten an den der weißen Mäuse.

Favus des übrigen Körpers. Allgemeiner Favus.

Der Favus der wenig behaarten Haut kommt nach BODIN in 8% aller Faven zur Beobachtung, naturgemäß recht häufig in Verbindung mit Kopffavus, von dem er ausgehen kann. Indessen sind auch Entwicklung von Scutulis auf wenig behaarter Haut ohne vorhergehenden Kopffavus mehrfach beschrieben. Ich selbst habe vor kurzem zwei derartige Fälle bei Geschwistern beobachtet. In diesen Fällen handelte es sich um Mäusefavus (s. Taf. VII, Fig. 176 und Fig. 38). Die Affektion beginnt mit einem Herpes, in dessen Mitte dann die Scutulumbildung erfolgt. Nach BUKOWSKI verhindert die Serumbildung die Weiterentwicklung des Pilzes, während dort, wo die Reaktion nicht eintritt, Pilzweiterentwicklung und Scutulumbildung erfolgt. Diese Theorie bedarf aber noch des Beweises, da sie mit den histologischen Befunden MIBELLIS nicht in Einklang zu bringen ist (JARISCH).

Der Favus der unbehaarten Haut kann auch zu universellem Favus (FABRY[7]) führen; solche Fälle sind aber außerordentlich selten, da gerade der Körperfavus durchaus nicht hartnäckig zu sein, sondern schon nach Anwendung einfacher Reinlichkeitsmaßregeln zu verschwinden pflegt. Einen Fall von allgemeinem Favus hat NOBL beschrieben, bei dem die Favusmassen wie Schwämme an Baumrinden die ganze Körperoberfläche überzogen (JARISCH, S. 558). In dem oben erwähnten KAPOSIschen Fall, bei dessen Sektion Intestinalfavus gefunden wurde, handelte es sich auch um Allgemeininfektion der Körperoberfläche. Neuerdings berichtete EUGENIO SIPARI[18] über drei Fälle von allgemeinem Favus; bei einem Patienten war auch Nagelfavus vorhanden.

Favus der Nägel sowohl an den Nägeln der Hand, wie denen der Füße ist häufiger als Trichophytie derselben. Er wird meist durch Autoinfektion erworben, indes sind auch Fälle bekannt, in denen nur die Nägel erkrankt waren (PURSER[16], RIPPING[17], COLLAS[3]).

Die Infektion erfolgt vom freien Nagelrande aus und die Pilze wuchern in dem von der Nagelplatte geschützten Nagelbett. Durch

dieses Wachstum wird der Nagel abgehoben und die Nagelplatte, die sonst nur wenig von den Pilzen direkt zu leiden hat, in ihrer Ernährung gestört. Es kommt zu bröcklichen Massen an den Nagelwinkeln und unter den Nagelplatten. Die Pilzkörper scheinen manchmal durch den Nagel, wenn er nicht getrübt ist, als gelbliche Pünktchen durch.

Die Affektion verläuft ohne stärkere Beschwerden überaus chronisch und ist schwer therapeutisch zu beeinflussen.

Die Prognose ist bei Kopffavus nicht günstig. Nur strenge Durchführung einer rationellen Therapie bringt Heilung, sonst zieht sich die Affektion über Jahrzehnte hinaus. Endlich heilt sie durch Narbenbildung von selbst. Stets erfolgt bei lange bestehendem Favus Haarverlust auf den ergriffen gewesenen Partien. Bei Körperfavus dagegen ist die Prognose überaus günstig, da selbst ohne therapeutische Maßnahmen in nicht langer Zeit Spontanheilung einzutreten pflegt.

Favus der Nägel stellt eine sehr langwierige Affektion dar, die trotz sorgfältiger Therapie oft nicht zur Heilung zu bringen ist.

Wenn man die Scutulumbildung als Charakteristikum für Favus gelten lassen will, so bietet die Diagnose in ausgeprägten Fällen keine Schwierigkeiten. Beim schuppenden Stadium und beim herpetischen Vorstadium aber sind Verwechslungen mit Herpes tonsurans, Psoriasis, Impetigo, Lupus erytematosus u. s. w. möglich. Das Mikroskop muss dann bei der Diagnose zu Rate gezogen werden. Sehr schwierig kann die Differentialdiagnose zwischen Favus und Trichophytie werden und ist, wie wir schon erwähnt haben, in gewissen Fällen überhaupt nicht möglich. Man wird der Kultur und der Tierimpfung zur Feststellung der Varietät nicht entbehren können. Man wird, wenn es sich um das Vorstadium des Favus handelt, meist Kulturen erhalten, welche nur bei höherer Temperatur gut gedeihen und sich auch nur dann üppig entwickeln, wenn ihnen viel Stickstoff geboten wird. Kulturen, die auch bei niederer Temperatur auf stickstoffarmem Nährboden gedeihen, müssen der Trichophytiegruppe zugezählt werden. Endlich wird der positive Impferfolg an der Maus mit Scutulumbildung für Favus oder einen favusähnlichen Pilz sprechen.

Zur Unterscheidung von Favus- und Trichophytonhaaren hat man die Chloroformprobe empfohlen (Dyce Duckworth[5] und Behrend[2]). Bei Behandlung der Haare mit Chloroform sollen die Trichophytonhaare wegen der starken Zerklüftung ihrer Corticalis weiß werden, während die Favushaare, die nicht so zerklüftet sind, unverändert bleiben. Die Methode ist aber durchaus nicht sicher, da auch bei Favus starke Zerklüftungen vorkommen. Nagelfavus kann auch große diagnostische Schwierigkeiten bieten, wenn keine andere favöse Erkrankung am Körper nachzuweisen ist, auch mit Ekzem, Lichen und Psoriasis der Nägel können Verwechslungen vorkommen. Mikroskop und Kultur sind bei der Diagnose der Nägelerkrankungen unentbehrlich.

Favus bei Tieren.

Favus bei Tieren ist nicht häufig. Am häufigsten erkrankt die Maus, dann die Katze und der Hund, viel seltener Pferde und Esel, häufiger dagegen ist die Krankheit bei Vögeln (Hühnern). Bei anderen Tieren ist noch kein Favus spontan beobachtet worden.

Die Scutulumbildung beim Tier unterscheidet sich nicht oder nur wenig von der beim Menschen. Die Farbe ist bei Tieren oft nicht gelb, sondern weißlich (Katzen, Hunde), grau oder rotgrau, auch kommen bei Mäusen Riesenscutula von mörtelartiger Beschaffenheit vor, wie sie kaum bei Menschen beobachtet werden. Der ganze Kopf kann bei Mäusen von zusammengeflossenen Scutulis eingehüllt und dadurch verdickt erscheinen. Man findet Scutula besonders an der Nase, den Ohren, der Stirn, am Bauche, an der Außenseite der Hinterschenkel und bei Katzen in der Umgebung der Krallen. (FRIEDBERGER & FRÖHNER). Auch die Hufe der Tiere (Esel) werden befallen (ERCOLANI[6]). Der Geruch favuskranker Tiere ist sehr unangenehm und erinnert an schlechten Käse. Der Hühnerfavus unterscheidet sich klinisch von den Faven anderer Tiere. Es entstehen am Kamm und an den Ohrläppchen schimmelartige Flecken, die nach und nach diese Organe ganz überziehen. Später entstehen dann Borken und zuletzt wird auch die übrige Haut des Körpers ergriffen.

Der Verlauf des Favus bei Tieren ist nicht so langwierig wie beim Menschen, Heilung tritt manchmal spontan ein, besonders schnell aber, wenn man die Borken und Scutula regelmäßig entfernt. So pflegen Mäuse, die enorme Affektionen des Kopfes aufweisen, durch einmalige gründliche Entfernung aller kranken, meist zusammenhängenden Massen, geheilt zu werden. Bei Hühnern und Vögeln führt das zu gründliche Säubern von Krankheitsprodukten häufig zu Sepsis.

Litteratur.

(Siehe auch S. 601 und 602.)

1 BIZZOZERO, Ueber die Mikrophyten der normalen Oberhaut des Menschen. Virch. Arch., 1884, Bd. 98. — 2 BEHREND, Ueber Herpes tonsurans und Favus. Archiv, 1884. — 3 COLLAS, Note sur la teigne des ongles, indépendant de toute autre manifestation de favus. Arch. de med. naval., Bd. 8, Paris 1867. Zit. nach Heller. — 4 DUBREUILH & SABRAZÈS, Nota sul fungo del favo. Giorn. ital. delle Mal. Verere et dell. Pelle, 1891. — 5 DYCE DUCKWORTH, Brit. med. Journ., 1873, pag. 515. Zit. nach Jarisch. — 6 ERCOLANI, Del onychomycosis dell uomo et dei solipedi. Journ. de Micrologie, Bd. 4, Paris 1880. Cit. nach Heller. — 7 FABRY, Klinisches und Aetiologisches über Favus. Archiv, 1889. — 8 FOURNIER, Étude sur la trichophytie des ongles. Journ. de maladie cutan. etc., 1889/90. Cit. nach Heller. — 9 FRIEDBERGER & FRÖHNER, Lehrbuch d. spez. Path. u. Ther. d. Haustiere, 1900. — 10 JARISCH, Die Hautkrankheiten. 2. Hälfte. Wien 1900. — 11 KAPOSI, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. Wien 1899. — 12 MATRUCHOT & DASSONVILLE, Bulletin de la Société mycologique de France. 4 mai 1899. — 13 NEEBE & UNNA, Die bisher bekannten 9 Favusarten. Monatsh. XVI, 1893. — 14 NEISSER, Krankheiten der Haut: Favus. Handbuch der praktischen Medizin, 1901. — 15 PLAUT, Beitrag zur Favusfrage. Centralbl. f. Bakt., 1892. — Ders., Züchtung der Trichophytiepilze in situ. Nachtr. Centralbl. f. Bakt. u. Par., 1902. — 16 PURSER, Two cases of onychomycosis. The Dublin Journ. of Med. Sc., 1865. Cit. nach Heller. — 17 RIPPING, Ueb. d. Therapie d. Onychomycosis. Dtsch. Klin. Berlin 1865. Zit. n. Heller. — 18 SILPARI, EUGENIO, Di alcuni casi non commi di Tigna Favosa Generalizzata. Clin. Dermosifilo patica della R. Universit. di Napoli, 1901. — 19 SCHUSTER, Ueber Favusbehandlung. Monatshefte, 1889. — 20 UNNA, Histopathologie, s. auch Neebe. — 21 WÄLSCH, Zur Anatomie des Favus. Arch., Bd. 31, 1895. — Ders., Ueber Favus bei Tieren und dessen Beziehungen zum Favus des Menschen. Prager med. Wochenschr. (Festnummer Pick), 1898. — 22 ZINSER, Ueber die Behandlung des Favus mit Wärme. Arch., Bd. 29, 1894.

Trichophytiepilzgruppe.

Definition und geographische Verbreitung.

Die Trichophytie ist eine durch Fadenpilze hervorgerufene, ansteckende, epidemisch und endemisch auftretende Erkrankung, die sämmtliche Hautgebilde bei Mensch und Tier befallen kann. Sie wird durch Ansteckung von Mensch zu Mensch oder vom Tier auf den Menschen oder seltener vom Menschen auf das Tier übertragen, aber auch durch tote Gegenstände wie Haarbürsten, Kämme, Handtücher, Streu, Stallboden, Futtermittel, an denen das Contagium hängt, das durch die Sporen der Pilzgruppe repräsentiert wird.

Die Trichophytie tritt in sehr verschiedenen klinischen Formen auf.

Man hat zu unterscheiden zwischen

Trichophytieen der behaarten Haut, Kopf- und Barttrichophytieen, und

Trichophytieen des übrigen Körpers.

Herpes tonsurans circumscriptus und disseminatus, Eccema marginatum und Nägeltrichophytie, außerdem noch besondere Formen.

Die geographische Verbreitung dieser Krankheitstypen ist eine ganz eigentümliche und viel auffallendere als beim Favus. Während in Deutschland die Trichophytie auf dem Lande zu den seltenen Krankheiten gehört und auch in den größeren Städten nur dann häufiger wird, wenn kleinere Barbierstuben-, Schul- oder Pensionsepidemieen auftreten*), bildet sie in London und Paris Endemieen von besorgniserregender Ausdehnung. Besonders die eine Form der Kopftrichophytie, die Mikrosporie, ist unter den Schulkindern in Paris und London so verbreitet, dass man sich gezwungen gesehen hat, besondere Schulen für die damit behafteten einzurichten. Die sanitären Zustände der ärmeren Bevölkerung dieser Riesenstädte hierfür allein verantwortlich zu machen, ist nicht angängig, da man in anderen Großstädten Europas wie Berlin, Wien, Leipzig, Breslau, Rom, Neapel, Mailand, diese Form bis vor kurzem überhaupt nicht kannte und erst in neuerer Zeit, wohl weil man mehr darauf achtet, einige sporadische Fälle beschrieb, von denen sich bei den meisten eine Einschleppung von außen nachweisen ließ.

Da nun wieder andere Formen der Trichophytieen, wie Herpes tonsurans disseminatus und Sycosis parasitaria in diesen Städten relativ häufig vorkommen, so lässt sich der Gedanke gar nicht unterdrücken, dass die Ursache der verschiedenen Krankheitstypen keine einheitliche sein kann und die verschiedenen Erreger in den Ländern Europas eine verschiedene Verteilung gefunden haben müssen. In der That haben die Züchtungsarbeiten von Furthmann[13], Neebe[13], Unna[31], Sabouraud[29], Bodin[2,3,4], Morris[23], Rosenbach[28], Krösing[19] u. v. a. ergeben, dass die verschiedenen Trichophytietypen durch eine Anzahl verschiedener Varietäten hervorgerufen werden, die zwar unter sich große Verwandtschaft zeigen, aber eine viel größere Selbständigkeit und Konstanz erlangt haben als die Varietäten, die wir bei der Favuspilzgruppe kennen gelernt haben.

---

*) So in Breslau 1861 (Köbner), in Leipzig 1886 (Lesser), in Mannheim 1898 (Stern), in Wien 1900 (Pollitzer).

Ob es sich um echte Arten oder Varietäten handelt, ob die Eigentümlichkeit des klinischen Bildes stets an eine bestimmte Varietät gebunden ist, oder ob eine Varietät verschiedene klinische Bilder erzeugen, ob endlich die eine Varietät aus der anderen hervorgehen könne und in noch vielen anderen Punkten weichen die Ansichten der Autoren, trotz zahlreicher und eingehender Studien, noch weit von einander ab.

Um sich als Fachmann ein objektives Urteil in diesen mitunter recht komplizierten Fragen zu bilden ist das eingehende Studium der Originalarbeiten notwendig, für den Zweck des Orientierens genügt es, den Inhalt der maßgebenden Arbeiten kurz anzugeben.

Uebersicht der wichtigeren Arbeiten über Trichophytie mit besonderer Berücksichtigung der Artenfrage.

Da wir in der geschichtlichen Einleitung die älteren Arbeiten soweit notwendig berücksichtigt haben, so beginnen wir unsere Uebersicht mit den grundlegenden Studien von Duclaux[10] 1886 und Verujski[32], die besonders bei den deutschen Forschern zu wenig Berücksichtigung gefunden haben. Duclaux stellte fest, dass der Parasit bei Favus und Trichophytie in der Läsion nur in der Form von Mycelien und Mycelsporen zu finden sei, während er auf künstlichem Nährboden höhere Fruktifikationen erzeuge, die seine Bestimmung im System ermögliche. Er beschrieb Chlamydosporen, Ektosporen in der Form von Botrytis und die spiraligen Aufwickelungen, die die erste Anlage eines Peritheciums darstellen sollen. Verujski 1887 studierte die Entwickelung von Favus und Trichophyton in der feuchten Kammer und stellte die wichtigsten Ernährungsunterschiede zwischen diesen beiden Pilzen fest (s. S. 610), Roberts 1889 bestätigte und vervollständigte die Forschungen Verujskis. Zu etwas andern Resultaten kam betreffs der Fruktifikationsorgane v. Sehlen[30] (1889). Marianelli[21] 1891 fand die klinisch verschiedenen Trichophytieformen durch einen Pilz verursacht. Ins selbe Jahr fällt die auf Unnas Anregung entstandene bekannte Arbeit von Furthmann & Neebe (1891), die den Anstoß zur Aufrollung der Frage von der Mehrheit oder Einheit der Trichophytieerreger gab. In 20 von Unna hergegestellten Reinkulturen fanden diese Forscher vier wohl charakterisierte Arten. Sie unterschieden zwischen Trichophyton oidiophoron, eretmophoron, atractophoron und pterygoides. Trichophyton oidiophoron ist der Beschreibung nach ein favusähnlicher Pilz, Trichophyton eretmophoron ein Mikrosporiepilz, Trichophyton atractophoron und pterygoides sind wohl echte Trichophytonvarietäten.

Die berühmten Sabouraudschen Arbeiten über die Trichophytiepilze erstrecken sich hauptsächlich auf die Jahre 1892—1899. Sabouraud trennte die eine klinische Form der Kopftrichophytie, die Mikrosporie, von den anderen Trichophytieen vollständig ab und suchte zu beweisen, dass sie durch eine Pilzart hervorgerufen würde, die völlig von den anderen Trichophytieen verschieden sei und nur das eine mit diesen gemeinsam habe, das Haar zu befallen. Diese Behauptung wurde zunächst ohne Kenntnis der Grubyschen Studien (s. S. 600) aufgestellt. In einer späteren Veröffentlichung zog Sabouraud die Grubysche Arbeit wieder ans Licht und räumte diesem alten Pilzforscher das Prioritätsrecht der Entdeckung ein. Die Mikrosporie nannte er dem Entdecker zu Ehren Teigne tondante spécial de Gruby. M. P. Vuillemin[33] (1900) sucht in seiner sehr lesenswerten Schrift »Qu'est-ce que le Microsporon Audouini-Gruby?« zu beweisen, dass Sabouraud-Bodin nicht recht hätten, wenn sie das Grubysche Mikrosporon mit dem von

ihnen beschriebenen identifizierten. Das Grubysche Mikrosporon sei mit dem Malassezschen identisch: Auf diese ziemlich komplizierte Frage kann hier nicht näher eingegangen werden, da sie von speziell botanischem Interesse. Außer dieser durch einen kleinsporigen Pilz erzeugten Affektion lehrte Sabouraud noch zwischen zwei anderen Kopftrichophytietypen unterscheiden, welche großsporige Pilze in den Läsionen erkennen lassen. Die eine Form, welche durch einen Pilz verursacht wird, der im Haar ein leicht zerfallendes Mycel bildet und dessen Kulturen sich durch centrale Erhöhung auszeichnen, nannte er La tondante peladoide bénigne, die andere, bei der der Pilz als resistentes Mycel das Haar durchzieht und in der Kultur eine kraterförmige Vertiefung im Centrum aufweist, Trichophyton à grosse spore. Beide Formen machen klinisch sehr ähnliche Affektionen auf den Köpfen der Schulkinder, im Gegensatz zur Mikrosporie zeigen die zahlreichen Kopfherde schuppenlose Haut mit scheidenlosen Haarstümpfen und schwarzen Punkten, welche durch unter dem Hautniveau abgebrochene Haare veranlasst werden.

Während es bei der Mikrosporie Varietäten giebt, die bei Tieren ähnliche Affektionen wie die bei Menschen beobachteten erzeugen (Bodin), nimmt Sabouraud für die Endothrixarten an, dass sie nur den Menschen befallen und auch nur durch Ansteckung von Mensch zu Mensch verbreitet werden.

Als dritte Gruppe stellt Sabouraud mit Bodin die Trichophytieen tierischen Ursprungs hin, die also durch Pilze erzeugt werden, die für gewöhnlich auf Tieren parasitieren und nur gelegentlich auf den Menschen übertragen werden, dann aber auch von Mensch zu Mensch durch Ansteckung weiter verbreitet werden können. Hierher gehören die Barttrichophytieen, Kerion. Diese Formen werden nach Sabouraud durch eine große Anzahl (19) sehr verschiedener Pilze hervorgerufen, die zwar nahe verwandt sind, aber äußerst verschiedene Kulturen liefern.

Als letzte Gruppe erwähnt Sabouraud eine als chronische Trichophytie älterer Personen auftretende Erkrankung, deren Aetiologie noch wenig erforscht sei.

In den späteren Arbeiten (bis 1900) behandelte Sabouraud die Stellung der Pilze im System, erwähnt favusähnliche Pilze, die Trichophytie verursachen können, führt zu den oben erwähnten Trichophytieen noch, durch Fox & Blaxalls (1896) und Bodins Arbeiten überzeugt, Endocktothrixpilze tierischen Ursprungs ein und giebt viele Details über den Polymorphismus der Kulturen, über die Technik und die Tierimpfungen. Hervorzuheben ist hier die Einführung eines bestimmten Nährbodens, des milieu d'épreuve. Auf diesem Substrat sollen die Pilze der »Teignes«, wenn die Zusammensetzung nur aufs bestimmteste eingehalten wird, stets die nämlichen Kulturen liefern ohne durch Polymorphismus beeinflusst zu werden. Zusammensetzung s. S. 608 Anm. 2.

Die Nachprüfung der Sabouraudschen Behauptungen durch zahlreiche Forscher hat in der Hauptsache eine Bestätigung derselben ergeben, nur in einzelnen Punkten bedurften sie der Revision.

Vor allem war es wieder Král[18] (1894) und Wälsch[34] (1896), die auf den großen Polymorphismus der Trichophytiepilze hinwiesen und einen bestimmten Zusammenhang zwischen klinischem Bild und Form der Kultur in Abrede stellten. Auch Marianelli (1893), Ducrey & Reale[11] (1896) und Roberts[27] (1894 u. 95) leugnen solche Beziehungen, die ersteren erkennen auch einen durchgreifenden Unterschied zwischen kleinsporigen und großsporigen Pilzen überhaupt nicht an. Von neueren Arbeiten wäre hier die Mitteilung von Pollitzer[26] aus dem Jahre 1900 hervorzuheben. Dieser Autor beobachtete in

Wien*) eine aus einem Seebad in der Nähe von Fiume eingeschleppte Kopftrichophytie unter 11 Waisenkindern. Er fand nicht nur die verschiedensten klinischen Formen, Kopf- und Körpertrichophytie, Kerion und oberflächliche Erkrankungen, sondern auch großsporige und kleinsporige Pilze am selben Individuum und sogar in derselben Läsion.

Dagegen brachten die Untersuchungen Bodins, Adamsons[1], Morriss, Fox & Blaxalls (1896) die Bestätigung, dass eine kleinsporige Varietät existiere.

Adamson, Morris und Given (1899) fanden aber auch häufig entzündliche Formen durch dieselbe verursacht, entgegen der Ansicht Sabourauds. Bodin entdeckte dem Microsp. Audouini ähnliche Parasiten beim Fohlen und beim Hund, Fox & Blaxall[7] und er, dass die Ektothrixpilze auch im Haar wuchern können, während die Endothrixpilze nie in den Follikel dringen. Das Microsp. equi fand Bodin sehr polymorph. Es bildete Kulturen nach dem Typ. Acladium, Endoconidium und Oospora. Sowohl dieses Mikrosporon als auch das des Hundes sind auf Menschen übertragbar und erzeugen dort Typen, die von dem Microsp. Audouini etwas verschieden sind.

Weiter Bestätigungen der Sabouraudschen Lehre brachten die Arbeiten von Rosenbach (1894), Krösing (1896), Courmont[9] (1896), Collavitti[8] (1896), Mibelli[22] (1897), Pelagatti[24] (1899), Dubreuilh[12] (1899), Hallopeau & Lerede[15] (1900), Bunch[6] (1901) u. v. anderen. Besonders bemerkenswerth sind die Arbeiten von Mibelli, der erst das Mikrosporon in Parma absolut nicht finden, dann aber bei einem aus Brasilien eingewanderten $2^3/_4$jährigen Mädchen feststellen konnte. Ebenso interessant ist die erst neuerdings durch Bosellini[5] gemachte Entdeckung, dass die Oosporaform des Microspor. equi auch auf dem Menschen vorkommt. Bodin hatte die Oosporavarietät für Tiere nicht pathogen gefunden, sie auch nie auf Tieren oder Menschen beobachtet.

Resumé.

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, dass die Forscher derjenigen Länder, in denen Kopftrichophytieen häufig sind (Frankreich und England), zwei verschiedene Formen von Pilzen für die Affektion annehmen, einen Pilz, der in der Läsion in kleinen Sporen sich repräsentiert und einen großsporigen. In andern Ländern, wo die Kopftrichophytie überhaupt selten ist und andere Trichophytieformen vorherrschen, konnte man lange nicht an eine kleinsporige Species glauben, indessen haben auch hier vereinzelte Beobachtungen und besonders eingeschleppte Fälle die Zweifel am Bestehen einer wirklichen Mikrosporie beseitigt. Allgemein anerkannt wird der große Polymorphismus der großsporigen Pilze und dass sie mitunter im Haar, mitunter außerhalb desselben und häufig als Endoektothrixarten auftreten. Ein steter Zusammenhang zwischen der Pilzspecies und einem bestimmten Krankheitsbilde wird von den meisten Autoren nicht zugegeben, indessen lässt sich meinen Erfahrungen nach nicht leugnen, dass sehr oft ein Zusammenhang besteht und mehr ausnahmsweise Abweichungen von Sabourauds Schema vorkommen.

Ob es sich bei den Mikrosporieen und Trichophytieen und bei den letzteren untereinander um echte Arten oder Varietätenbildung handelt, ist zwar noch nicht endgültig fest-

*) Seltene Form der Trichophytie in Wien. Der Beschreibung nach handelt es sich aber nicht, wie Pollitzer meint, um Mikrosporie. Kulturangaben fehlen.

gestellt, indessen hat es den Anschein, als ob die Frage zu Gunsten der Varietätenbildung, wie beim Favus, entschieden werden wird. Was ich bei Favus über den Einfluss der Haut der verschiedenen Tierspecies auf die Pilzvarietäten gesagt habe, gilt nämlich für die Trichophytiepilze, wie wir sehen werden, noch in erhöhtem Grade.

Litteratur.

[1] Adamson, Observation on the parasites of Ringworm. The brit. Journ. Nr. 81, 7, 1895, enthält vorzügliche Zeichnungen von Trichophytie- u. Mikrosporiehaaren. — [2] Bodin, Les teignes tondantes du cheval et leurs inoculat. humaines. Thèse, Paris 1896. — [3] Bodin & Almy, Le microsporon du chien. Recueil de méd. vétérin., 1897. — [4] Bodin, Sur la forme Oospora Streptothrix du Microsporon du cheval. Annales 1899. — [5] Bosellini, Di una specie di tigna da Microsporon Audouini Var. equi forma oospora Bodin. Clinic. dermosif. dell. Univers. di Bologna 1900. — [6] Bunch, On Ringworm Infection in Man and Animals. British Medical Journ. Febr. 9. h. 1901. — [7] Colcott Fox and Blaxall, An Inquiry into plurality of the fungi causing ringworm. The british Journ., 1896. — [8] Collavitti, Trichophyton cutaneo. Riforma med. Nr. 41—43, 1896. — [9] Courmont, Types nouveaux de teignes exotiques. Arch. de méd. expér., 1896, p. 200. — [10] Duclaux, Séance de la Société de biologie. Paris, 16./1. 1886. — [11] Ducrey & Reale, Kongress in London 1896. — [12] Dubreuilh, Précis de dermatologie. Paris 1899. — [13] Furthmann & Neebe, Vier Trichophytonarten. Monatshefte für Dermatologie. Bd. 13, 1891. — [14] Given, Clinical and microscopical varieties of Ringworm. The brit. journ. of Derm., Nr. 131, 1899. — [15] Hallopeau-Leredde, Traité pratique de dermatologie, 1900. — [16] Heller, Die Krankheiten der Nägel. Berlin 1900. Ausgezeichnete Litteraturtabelle. — [17] Köbner, Klinische und experimentelle Mitteil. aus der Derm. u. Syph., 1864. — [18] Král, Ueber den Pleomorphismus pathogener Hyphomyceten. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1894. — [19] Krösing, Weitere Studien über Trichophytonpilze, Arch. XXXV, 1896. — [20] Lesser, Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. — [21] Marianelli, Sul trichophyton tonsurans Clinica Derm. del R. Instituto di Studi sup. pratici etc., Sienna 1893. — [22] Mibelli, Di un caso di Tigna del Gruby Sabouraud osservato in Parma. Milano 1897. — [23] Morris, Ringworm in the light of recent research. London 1898 sehr schöne Photogramme!. — [24] Pelagatti, Ueber die Morphologie der Trichophytonpilze. Monatshefte 1899. — [25] Petersen, Encyclopädie der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. v. Lesser. 1900. — [26] Pollitzer, Ueber eine Endemie von Herpes tonsurans. Festschr. f. Kaposi. Arch. 1900. — [27] Roberts, Untersuchungen über Reinkulturen des Herpes tonsur. Pilze, Monatsh. f. Derm., 1889. — Ders. Brit. med. Journ. 1894. Journ. of. Path., August 1895, citiert nach Morris. — [28] Rosenbach, Ueber die tieferen eiternden Schimmelerkrankungen der Haut. Wiesbaden 1894. — [29] Sabouraud, Contribution à l'étude de la trichophytie humaine, I. Mém. Annales de dermat. et de syphil., t. III, 1892. — Ders., Note sur l'hypothèse d'une existence saprophyte des trichophytons. ibid. t. IV, 1893. — Ders., Contribution à l'étude de la trichophytie humaine, II. Mém. Les trichophytons à grosses spores. ibid. t. IV, 1893. — Ders., Contribution à l'étude de la trichophytie humaine, III. Mém. Étude synthetique de la trichophytie à grosses spores. Les trichophytons animaux sur l'homne. Trichophyties piliaires de la barbe. ibid. t. IV, 1893. — Ders., Note sur trois points de l'histoire etc. ibid. t. V, 1894. — Ders., Sur une mycose l'innominée de l'homne. La teigne tondante spéciale de Gruby, Microsporon Audouini. ibid. 1894, Nr. 2. — Ders., Rapport sur la trichophytie. ibid. t. V, 1894. — Ders., Les trichophyties humaines avec atlas. La teigne trichophytique et la teigne spécial de Gruby, Paris 1894. Wichtige Zusammenfassung. — Ders., Trichophytie d'origine aviaire. Annales, t. V, 1894. — Ders., Zusammenfassende Uebersicht: Monatshefte, 1896, S. 576. — Ders., La Pratique dermatologique. Trichophytie 1900. — [30] v. Sehlen, Ueber Fruktifikationsformen und Wachstum des Trichophyton tonsurans. Tagebl. d. 62. Vers. D. Naturforscher. 1889. S. 399 u. 594. — [31] Unna, Bemerkung über Züchtung u. Pluralität d. Trichophytonpilze. Monatsh. 1897. — [32] Verujski, Recherches sur la morphologie et la biologie du Trichophyton tonsurans et de l'Achorion. Annales de Derm. et de Syph. 1887. — [33] Vuillemin, Qu'est-ce que le Microsporon Audouini Gruby? Lons-Le-Saunier, 1900. — [34] Wälsch, Ueber die Mannigfaltigkeit der Wachstumsform pathogener Hyphomyceten (kultureller Pleomorphismus) insbesondere des Pilzes des Eccema marginatum. Archiv 1896. Bd. 37. — [35] White, Vegetable Parasites and the diseases caused by their growth, 1874.

Krankheitstypen.

Da die Trichophytonvarietäten, entsprechend ihrer Eigenart und der Vielgestaltigkeit der klinischen Bilder, die sie hervorrufen, sich sowohl in der Kultur, als auch in der Läsion sehr ungleich verhalten, so stößt es auf große Schwierigkeiten, sie als ein Gemeinsames zu beschreiben. Es empfiehlt sich vielmehr, der besseren Uebersicht wegen, die einzelnen Krankheitstypen gesondert zu betrachten und nach einer kurzen Beschreibung des klinischen Bildes die des zugehörigen Erregers folgen zu lassen.

Kopftrichophytie.

Die Trichophytie des behaarten Kopfes ist mit äußerst seltenen Ausnahmen eine Krankheit des kindlichen Alters. MORRIS sah bei Erwachsenen nur 6 Fälle in 20jähriger Praxis, ALDER SMITH[2] nur 2 Fälle in 25 Jahren! Besonders häufig werden die ersten 10 Jahrgänge ergriffen. Auch Säuglinge erkranken (MORRIS, EPPSTEIN[11], CROCKER[9]). Nach der Pubertät erlischt die Krankheit von selbst.

Knaben sind häufiger befallen als Mädchen, wohl weil sie die Mützen häufiger vertauschen und die Haare in den Barbierstuben öfter schneiden lassen.

Die Inkubation beträgt nach ALDER SMITH[2] 14 Tage; in einem Fall von Mikrosporie, den ich[18] beobachtet habe, entwickelte sich eine Herpes tonsurans-Affektion auf der Brust eines 16jährigen Mädchens genau 4 Tage später, nachdem ihr 6jähriger Bruder mit seinem mikrosporiekranken Kopf auf dieser Stelle gelegen hatte.

Der weitere Verlauf der Affektion ist nach dem betreffenden Krankheitstyp verschieden.

Typ. 1. Mikrosporie.

Die Affektion macht 60—65% aller Kopftrichophytieen aus. Der Anfang besteht in einem kleinen schuppigen Fleck auf der Kopfhaut, gewöhnlich eine Handbreit über dem Ohr gelegen. Dieser Fleck dehnt sich langsam aus und erreicht einen Durchmesser von 5—7 cm. Inzwischen sind über den ganzen Kopf verstreut noch einige ganz kleine schuppige Herde entstanden, die man erst bei genauem Nachsehen oder wenn die Haare kurz geschnitten sind, bemerkt. Der Verlauf ist so, dass auch diese Herde sich nach und nach vergrößern, zusammenstoßen und den größten Teil des Kopfes ergreifen, aber dazwischen immer gesunde Partien frei lassen. Ein Uebergreifen der Herde auf die unbehaarte Haut, oder spontanes Entstehen von Ringen daselbst findet in der Regel nicht statt.

Die einzelnen Plaques bieten, wenn unbehandelt, ein charakteristisches Aussehen. Die 2—5 cm großen nicht sehr zahlreichen Flecke, von denen der Anfangsherd der größte (5—7 cm) zu sein pflegt, sind rund, manchmal etwas oval und kahl. Die Kopfhaut an diesen Stellen sieht grau aus, ist etwas gegen die Umgebung erhaben, mit zahlreichen Schuppen bedeckt und mit einzelnen und zu Büscheln vereinigten silbergrau aussehenden Haarstummeln versehen. Diese Haarstümpfe sind kurz über dem Haarboden abgebrochen, ragen also nur 2—6 mm über demselben empor. Betrachtet man sie recht genau oder nimmt man eine Lupe zu Hilfe, so erkennt man, dass der silbergraue Glanz mit einer Scheide zusammenhängt, die den selbst nackten Haarstumpf überzieht. Wenn man versucht den Haarstumpf aus der Haut zu ziehen,

so gelingt das zwar scheinbar leicht, aber die Haarwurzel bleibt im Haarboden stecken und das Haar reißt wenige Millimeter unterhalb des Niveau ab.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt nun, dass die Scheide die aus dem Follikel stammende innere Wurzelscheide des Haares ist, welche im Inneren mit den kleinen Ektosporen des Pilzes ausgefüllt wird, der mit seinen eigentümlich knorrigen kurzen Mycelästen das Innere des Haars durchzieht. (Fig. 41 und Fig. 42).

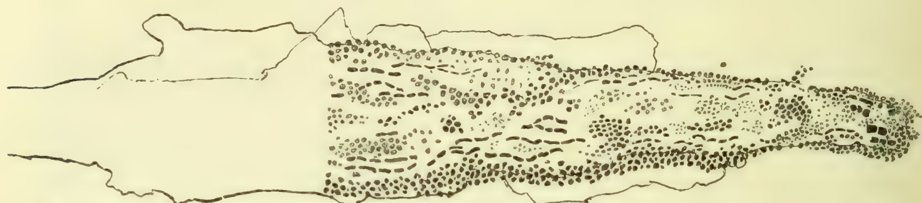


Fig. 41. Mikrosporiehaar. Im Inneren des Haares kurze Mycelglieder, am Ende desselben große, dicke Sporen (Mycelsporen), am Rande die charakteristischen Ektosporen.

Die Infektion des Haars erfolgt nach H. G. ADAMSONS[1] und meinen Beobachtungen nach von der Epidermis*) aus, indem von hier aus ein Mycelfaden von oben nach unten wächst. Nun wird meinen Beobachtungen nach zunächst der obere Bulbushals befallen, in dem sich massenhaft Mycelsporen und kurze Fäden bilden. Diese Sporenlager sind oft nicht leicht nachzuweisen. Erstens gelingt es meist nicht den ganzen Bulbus aus der Haut zu entfernen, weil er häufig abreißt. Gelingt es aber und man färbt in bekannter Weise, so wird der Bulbushals manchmal so kräftig gefärbt, dass er beinahe undurchsichtig und für die mikroskopische Untersuchung ungeeignet wird. Man muss also entweder noch nicht zu stark befallene Haare wählen oder Längsschnitte machen. Einfacher ist es, in Kalilauge und Glycerin aufzuhellen und mit enger Blende zu untersuchen. Man wird über die enorme Menge der regenwurmartig untereinander liegenden Pilzelemente des Bulbushalses überrascht sein. Man sieht an dieser Stelle nicht nur die dünnen Myceliendes Schafts, nicht nur die kleinen Sporen außerhalb, sondern auch deutlichen Mycelsporenzerfall, wie bei gewöhnlichen Endothrixarten (Fig. 41). Diese Sporen haben 5—7 μ Größe, die Ektosporen 2—3 μ.

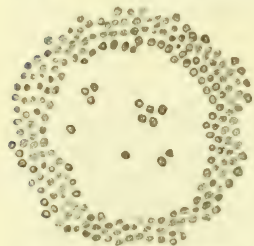


Fig. 42. Querschnitt durch ein Mikrosporonhaar, nach MORRIS.

Der Bulbus selbst bleibt, wie beim Favus, besonders bei stark pigmentierten Haaren völlig von Pilzelementen frei.

Vom Hals aus wächst ein eigentümliches knorriges, regenwurmartiges, kurzseptiertes und stückiges Mycel besonders am Rand des Haarschafts, im Haar in die Höhe und schnürt dann nach außen zu in die innere Wurzelscheide kleine Ektosporen in enormer Anzahl ab. Diese Sporen

*) Sie ist meist ergriffen, wenn die Haare noch völlig intakt sind, wie man an eben entstehenden Herden nachweisen kann.

werden so fest ineinander gekeilt, dass sie sich gegenseitig abplatten und ein mosaikartiges Ansehen bekommen. Das Haar lockert sich dann wohl infolge der massenhaften Pilzelemente im Bulbushals*) und steigt aus dem Hautniveau in die Höhe, so dass die innere Wurzelscheide sichtbar wird. Ein Teil des Bulbushalses mit enormen Pilzmassen bleibt aber mit dem pilzfreien oder -armen Bulbus im Follikel zurück.

Die schwere Heilbarkeit der Mikrosporie und die vielen Rezidive erklären sich in einfacher Weise durch das Zurückbleiben so vieler Pilzelemente im Haarfollikel.

Nach Calcott-Fox & Blaxall handelt es sich bei den kleinen Sporen in der Scheide nicht um Ektosporen, wie Sabouraud annimmt, sondern um Zerfall des Mycels in Sporen. Das ist meiner Ansicht nach nicht ganz richtig. Wie wir bei der Beschreibung des Pilzes in der Kultur sehen werden, bildet der Pilz kurz vor der Ektosporenbildung gerade so eigentümlich gewundene Aeste wie hier im Innern. Auch stimmt die Größe der Ektosporen in der Kultur mit denen in der Sporenscheide befindlichen überein.

Allerdings kommen außer diesen abgeschnürten Ektosporen in der Wurzelscheide auch, davon habe ich mich sicher überzeugt, einige wenige Mycelfäden vor, die in Mycelsporen zerfallen können. Es sind also wohl beide Fortpflanzungsvorgänge nebeneinander in der Wurzelscheide vorhanden, die Ektosporenbildung aber überwiegt.

Genaue histologische Untersuchungen über die Mikrosporie der Kopfhaut finden sich nur bei Frédéric[12] S. 49 u. 50 1902, die anderen histologischen Untersuchungen von Unna[21], Wälsch[22], Ullmann[20], Mibelli betreff enandere Trichophytieformen. Hervorzuheben sind die ziemlich starken Entzündungserscheinungen trotz Fehlens subjektiver Symptome, das Vorhandensein von Riesenzellen (mit Pilzelementen), eine Knickung der Follikelhaare, die mit der Verstopfung des Follikels zusammenzuhängen scheint und auch bei anderen Trichophytieen häufig vorkommt und das reichliche Vorhandensein von Mastzellen.

Der Verlauf der Erkrankung ist, wenn nicht behandelt, äußerst chronisch und erstreckt sich bei gewissen Formen bis zur Pubertät, wo sie, wie alle Kopftrichophytieen, von selbst zu erlöschen pflegt. Behandelt pflegt sie bei unsern Formen zur Heilung mehrerere Monate zu bedürfen. Die in Paris und London vorkommenden Mikrosporieen sind zweifellos viel hartnäckiger, da sie jeder Therapie meist jahrelang widerstehen.

In der Regel verläuft die Affektion so wie geschildert und macht auch nicht die geringsten subjektiven Beschwerden, ganz leichtes Juckgefühl ausgenommen.

Mitunter aber sieht man beträchtliche Abweichungen. So können die charakteristischen Scheiden eine Zeit lang fehlen und erst später emporgehoben werden. In anderen Fällen, wenn auch selten, sieht man Kerionbildung, also hochgradige Entzündung mit Eiterbildung (Morris), wieder in anderen Fällen, und das ist sehr häufig bei der in Hamburg herrschenden Mikrosporie der Fall, Hautherde in Ringform im Gesicht, am Hals, der Brust und den Armen.

Die Hautherde unterscheiden sich beträchtlich in histologischer Beziehung von den Kopfherden: Man findet vereinzelt meist dünne septierte

*) Wodurch Druck auf die umgebenden Haarteile und dadurch Schwund entsteht.

Mycelien und sehr wenig runde oder ovale Sporen. Die Lanugohaare sind der eigentliche Sitz der Affektion. Hier sind die Pilze massenhaft vorhanden und füllen die Haarkolben vollständig aus. Deshalb ist es gut bei der Untersuchung von Hautherden sich nicht mit den oberflächlichen Schuppen zu begnügen, sondern mit der Pinzette tiefer gelegene Partieen abzuheben. Eine Sporenscheide findet sich nicht an den Haarkolben. Somit bietet die Mikrosporie der wenig behaarten Haut nicht viel Charakteristisches anderen Trichophytieformen gegenüber, nur erscheinen die Pilzelemente meist dünner und zarter als bei den großsporigen Varietäten. Zweifellos kommen Uebergänge von der großsporigen Trichophytie des Körpers in die kleinsporige Varietät des Kopfes vor, wie ich in einigen Fällen beschrieben habe. Wahrscheinlich nimmt die großsporige Form, wenn sie auf anderes Gebiet kommt, z. B. vom unbehaarten Körper auf die behaarte Haut oder auf speziell disponierte Häute die Eigenschaft an am Haar Ektosporen zu bilden. Darauf beruht meiner Ansicht nach der ganze Unterschied zwischen großsporiger und kleinsporiger Varietät. Wir haben es hier mit einer pleomorphen nicht mit einer polymorphistischen Verschiedenheit zu thun, also mit ähnlichen Verhältnissen, wie wir sie bei den Rostpilzen S. 537 besprochen haben.

Litteratur.

(Von S. 621 bis S. 635.)

[1] Adamson, Kulturen von verschiedenen Arten der Trichophytiepilze. Monatshefte XXII. London, derm. Gesellsch. Brit. Jour. 1896. — [2] Aldersmith, cit. nach Morris. Ringworm and Alopecia areata, 4 th. Ed. London 1897, S. 36. — [3] Anderson, Mc. Call. Parasitis diseaces of the skin, 1868. — [4] Arnozan & Dubreuilh, De la trichophytie des mains et des ongles. Archives Cliniques de Bordeaux. Févr. 1892, Nr. 1 u. 2. — [5] Auché et Le Dantec, Nouvelle mucédinée pyogène parasite de l'homme. Arch. de méd. expér., 1894. — [6] v. Bärensprung, Annalen der Charité, VI, 1895. — [7] Besnier, Brocq & Jacquet, La pratique dermatologique, 1900. Unentbehrl. Handb. — [8] Bodin, s. oben und Note mycologique sur le microsporon trouvé à Parme par Mibelli, Ann. 1897. — [9] Crocker, Diseases of the skin. 2 nd. Ed. London 1893, p. 812, cit. n. Morris. — [10] Doutrelepont, Ein Fall von parasit. Sycosis. Monatsh. 1883. — [11] Eppstein & Toch, Archiv, 1895, Bd. XXII, S. 365. — [12] Frédéric, Beitrag zur Frage der Mikrosporie. Archiv LIV, Heft 1, 1902. — [13] Gruby, Sur une espèce de mentagre contagieuse résultant du développement d'un nouveau cryptogame dans la racine des poils de la barbe chez l'homme. Comptes rendus, Paris, t. XV, 1842. — Ders., Recherches sur la nature, le siège et le développement du porrigo decalvans ou phyto-alopécie. ibid. Paris 1843, t. XVII. — [14] Gunsett, Eine kleine Epidemie von Mikrosporon in Strassburg, Archiv, 1902, I. IX. — [15] A. Phillipson, Wie behandelt man die Furunkulose. D. M. W. 1899, Nr. 18. — [16] Plato, Ueber den Nachweis feinerer Wachstumsvorgänge in Trichophytie und anderen Fadenpilzen mittelst Neutralrot. Ztschr. f. Hygiene, Bd. XXXVIII, 1901. — [17] (Plato)-Neisser, Versuche über die Herstellung und Verwendung von Trichophytin. Archiv, 50. Band, 1902. — [18] Plaut, Giebt es in Hamburg eine Mikrosporie? Monatshefte, Bd. XXX. — Ders., Demonstrationen einiger Trichophytiekulturen. Aerztl. Verein in Hamburg. Münch. med. Wochenschr. 1900. — [19] Trachsler, Das Vorkommen d. Mikrosporie in Hamburg. Monatsh. XXVI, S. 273, 1898. — [20] Ullmann, Zur Aetiologie und Histologie der Trichomycosis tonsurans. Wien. klin. Wochenschr. 1896. — [21] Unna, Histopathologie. — Ders., Trichophytie und Favus. Deutsche Medizinalzeitung, 1897, Nr. 88 u. 90. — Ders., Bemerkungen über Züchtung und Pluralität der Trichophytiepilze. Monatsh. 1896. — [22] Wälsch, Beiträge zur Anatomie der Trichophytiasis. Arch. Bd. XXXV. — [23] White, Ringworm as is exists in Boston. Journ. of cutan. and genit.-urinary diseases, 1899, cit. nach Frédéric. — [24] Welander, Einige Versuche Herpes tonsurans capillitii mit Wärme zu behandeln, 1900.

Der Mikrosporonpilz.

Die Spore (2—3 μ) des Pilzes keimt in Nährlösung in 24—48 Stunden bei Bruttemperatur; das im Laufe der nächsten 4 Tage entstehende reichverzweigte Mycel ist fein (1,5—2 μ breit), septiert und stellt gerade verlaufende, langgestreckte sternförmig angeordnete Fäden dar (Taf. VII, Fig. 187). Am 5. Tage, häufig auch früher, treten ungemein zahlreiche Anschwellungen einzelner Mycelien auf (s. Fig. 15). Diese sind, wenn sie zahlreich sind, charakteristisch für das Mikrosporonmycel. Vom 5. Tage an entstehen besonders auf festem Nährboden, aber auch in der Kammer, eigentümlich gewundene Luftmycelien, die den Figuren einer Peitschenschnur vergleichbar sind, wenn sie geschwippt wird (Fig. 43). Am elften Tage bemerkt man an den Bogen kammförmige Bildungen, die entweder selbst

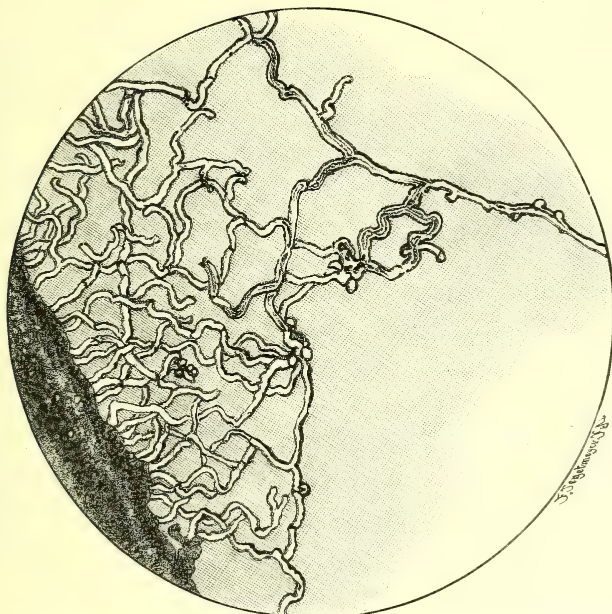


Fig. 43. Mikrosporonmycel, kurz vor der Ektosporenbildung (in situ gezüchtet). ZEISS, Apochr. 8, Oc. 4.

abfallen (das gewöhnliche) oder noch eine Spore abschnüren (s. Fig. 13). Im Inneren des Mycels entstehen zu gleicher Zeit Chlamydosporen aus den oben beschriebenen Anschwellungen. Dabei wird die Unterseite der Kultur bei einigen Varietäten (canis BODIN) gelb bis dunkelbraun. Von den Luftmycelien aus werden häufig statt der Sporen lang verlaufende dünne Mycelfäden abgezweigt, welche am Ende anschwellen, sich strecken, dicht septieren und Spindelsporen bilden. Diese Sporen tragen häufig am oberen Rande Härchen und kommen auch im Laufe der Mycelfäden vor (s. Taf. V, Fig. 154). Am besten beobachtet man die Entwicklung des Pilzes in Haaren, die man in situ züchtet. Jedoch gelingt es hier nicht regelmäßig, Spindelsporen zu erzeugen. Ueberhaupt sind die Bedingungen unter denen diese Gebilde entstehen, noch nicht genauer untersucht. In Taf. VII, Fig. 191 sieht man in einem in situ gezüchteten Haar deutlich die Spindelsporen an den Mycelfäden. Sowohl die Ektosporen, welche

eine gummikappenartige Form haben wie auch die Spindelsporen und Chlamydosporen können Keimschläuche treiben. Ganz selten kommt es in jüngeren, häufiger in älteren Kulturen zu engen Septierungen und Mycelsporenzerfall (Fig. 44).

Das Microsporon Audouini — Gruby-Sabouraud bildet nach Sabouraud & Bodin rein weiße, flaumige Rasen auf Bierwürzeagar. Der Zentralflaum ist etwas erhöht und von einem flacheren Randflaum umgeben. Dadurch entsteht ein Ring um eine Scheibe. Auf dem Milieu d'épreuve entstehen radiäre Falten mit zentraler Knopfbildung, auf Kartoffeln weißer Flaum mit roter Randfärbung.

Der von mir beobachte Mikrosporonpilz (Trachsler[19], Bodin[4]) bildet auf allen gebräuchlichen Nährböden einen flaumigen Rasen von charakteristischem Aussehen (Taf. VII, Fig. 172 und 174). Der durchsichtige Nährboden unter der Kulturscheibe wird, im Centrum beginnend, nach und nach peripher fortschreitend dunkler gefärbt, als die Farbe seines Nährbodens ist. Aeltere Kulturen zeigen an der Unterfläche eine saftig gelbbraune Verfärbung. Häufig entstehen auf Traubenzuckeragar radiäre Falten mit zentraler Knopfbildung (s. Taf. VII, Fig. 173). In dieser Kultur ist es nachträglich zu einem sekundären Flaum gekommen. Auf Kartoffeln entsteht ein Flaum, von grauer Farbe mit rötlicher Verfärbung der Kartoffel. Manchmal wird die ganze Kultur rot und sieht dann getrocknetem Blut ähnlich (Sabouraud, Bodin). Auf Milch bildet der Pilz zusammenhängende Massen von weißer Farbe. Die Milch unter der Pilzdecke bleibt flüssig und ändert ihren Säuregrad nicht. Es kommt hier sehr bald zu schönen Ektosporen. Auf Blutserum mit Zuckerbouillon findet kräftiges Wachstum statt. Gelatine wird verflüssigt, wie bei allen hierher gehörigen Pilzen.

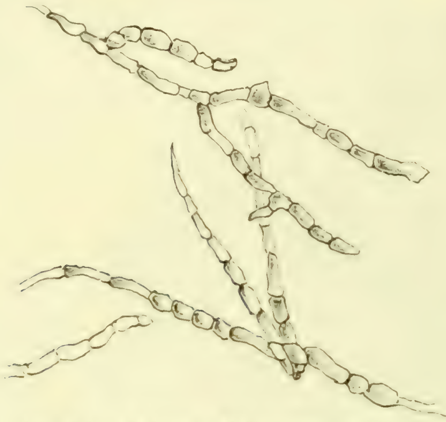


Fig. 44. Aelteres Mikrosporonmycel. Dichte Septierung. Zeiss, DD, Oc. 2.

Der Pilz ist pathogen für Meerschweinchen und erzeugt der Kindermikrosporie ähnliche Affektionen bei der Impfung an der inneren Ohrmuschel dieses Tieres, das Mikrosporon Gruby-Sabouraud ist wenig pathogen, nur Courmont[9] S. 620 ist die Impfung auf Meerschweinchen, Kaninchen und Pferden einige Male gelungen. Der Pilz hält sich über 1 Jahr in der Kultur und auch lange, etwa 1 Jahr, im Haar. Er kann unter bestimmten Umständen ein saprophytisches Dasein führen und ist gegen die gewöhnlichen Desinfektionsmittel in üblicher Konzentration sehr empfindlich, also gleicht in dieser Beziehung den gewöhnlichen Trichophytiepilzen auch in Bezug auf Licht u. s. w. (s. S. 632).

Varietäten.

Der zuletzt beschriebene Pilz hat viele Eigenschaften gemein mit dem Bodinschen Microsporon canis.

Einen anderen Mikrosporonpilz, der kein Pigment bildete, aber ungemein viel Spindelsporen im Luftmycel, habe ich bei einem jungen Tiger

gefunden, der zahlreiche Hautherde über den ganzen Körper verstreut aufwies (Taf. VII Fig. 173).

Beim Pferd hat Bodin ein sehr interessantes Mikrosporon beschrieben, das in Bezug auf Polymorphismus einzig dasteht. Es erzeugt den Herpes contagiosus der Füllen, auch bei älteren Pferden Hautaffektionen und sehr selten solche bei Menschen. Es kommt in 3 verschiedenen Formen vor. Die Endokonidienform entsteht, wenn man Kulturen von den Läsionen direkt auf Bierwürzeagar anlegt. Sie ist gekennzeichnet durch Kettenbildung von hyalinen, cylindrischen oder an ihren Enden leicht abgerundeten Konidien von 3—4 μ Breite und 12—20 μ Länge. Außerdem kommen noch große Spindelsporen vor. Die Endokonidienkultur auf Bierwürzagar ist sehr charakteristisch. Sie stellt einen absolut glatten runden, von vielen zentralwärts verlaufenden Falten durchfurchten, gelbroten Kuchen dar. Die Farbe wechselt nach dem Nährmedium. In der Mitte befindet sich eine knopfförmige Erhebung, am Rande ein feiner Strahlenkranz. Auf den übrigen Nährböden ist das Wachstum weniger charakteristisch.

Auf stickstoffreichen Nährböden und bei höheren Temperaturen gezüchtetet, enthält man aus diesen Endokonidienkulturen die Acladiumform, den Flaumtyp mit Ektosporen.

In mit Gummihüten bedeckten Kulturen erhält man stets die Acladiumform; wenn der Nährboden aber leicht austrocknen kann und unter noch nicht genug erforschten anderen Umständen, kommt es zum 3. Typ, der Streptothrixform (Oospora). Auf den Acladiumkulturen bilden sich gipsähnliche Flecken, die man leicht isolieren und auf alle möglichen Nährböden überimpfen kann. Die Beschreibung der mikroskopischen Befunde der Kulturen stimmt völlig mit solchen von Actinomyces überein. Es handelt sich um verzweigte dünne Filamente, welche in kleinste Teile segmentiert erscheinen. Die Segmente gleichen Bazillen und Mikrokokken und färben sich nach Gram. Außerdem findet regelmäßig Sporenbildung (Typ. III, s. S. 535) am Ende der Fäden statt.

Fast noch interessanter als diese Kulturergebnisse sind die Resultate der Impfungen mit den Kulturen. Oospora ist wenig pathogen für Tiere und giebt unsichere Resultate bei der Impfung, wurde aber bei Kopftrichophytie des Menschen von Bosellini[5] S. 620 in mehreren Fällen gefunden, Acladium und Endoconidium rufen bei der Impfung von Pferden Herpes contagiosus des Füllens hervor. Impft man Acladium einem Meerschweinchen in die Haut, so entsteht eine Affektion, die große Aehnlichkeit mit der Kopfmikrosporie der Kinder hat. Wenn man nun von der Impfläsion wieder ein Haar zum Ausgangspunkt von Kulturen benutzt, so erhält man als Kultur die Form Endoconidium. Durch Wechsel des toten Nährbodens ist es aber nicht möglich die Acladiumform in die Endoconidiumform umzuwandeln. Man kann hieraus erkennen, eine wie große Rolle die tierische Haut bei der Bildung der Varietäten spielt. Aehnliche Verhältnisse habe ich bei Impfungen der Meerschweinchen mit dem Pilz der Hamburger Mikrosporie beobachtet: der Flaumtyp ging in den Faltentyp über. Oosporaform habe ich bis jetzt nicht als in den Kreis des Polymorphismus der Trichophytiepilze gehörig gefunden. Streptothrixarten aber sind auf der tierischen Haut sehr gewöhnlich und mir bei Untersuchungen von Platten, die von Tierhautschuppen gegossen wurden, häufig aufgestoßen. Ob es sich bei den Bodinschen Befunden wirklich um einen Uebergang eines Eumyceten in einen Streptothrix, oder um eine nachträg-

liche Verunreinigung handelt, die bei der Art und Weise, wie die französische Schule ihre Kulturen herzustellen pflegt*), sehr leicht vorkommen kann, wird die Zukunft lehren.

Typ. 2. Kopftrichophytieen durch großsporige Pilze verursacht.

La tondante peladoide bénigne SABOUR. Trichophytie à grosse spore, à mycelium fragile; à culture acuminée und Trichophyton à grosse spore. Von den großsporigen Kopftrichophytieen (35% aller Kopftrichophytieen) kommen nach SABOURAUD 72% auf zwei Arten, die übrigen werden durch andere seltenere Arten hervorgerufen. Der eine Pilz, der die Peladoïde erzeugende ist mit 30%, der andere mit 42% beteiligt. Beide durch diese Pilze erzeugten Krankheiten haben einige gemeinsame Punkte. 1. Der Parasit kommt nur innerhalb des Haars vor. 2. Die Primäraffektion der Haut ist flüchtiger Natur. 3. Die kahlen Flecke selbst sind, nachdem das Haar befallen ist, glatt und ohne Schuppen im Gegensatz zur Mikrosporie. 4. Die Affektionen kommen fast stets auch auf der unbehaarten Haut vor.

Die Peladoïde beginnt mit flüchtigen Kreisen auf der Kopfhaut, die meist übersehen werden. Nach 12—14 Tagen sind die befallenen Stellen kahl. Es bleiben aber auf diesen Plaques noch einzelne lange, gesunde Haare stehen. Die vom Pilz befallenen Haare sind kurz über der Haut abgebrochen und bilden zahlreiche Punkte auf der glatten, ganz gesund aussehenden Haut. Es entsteht meist ein großer Fleck mit unregelmäßiger Umrandung 5—7 cm groß und mehrere kleine Herde. Die Affektion kann sich über den ganzen Kopf ausbreiten, dann macht derselbe den Eindruck der generalisierten Alopecie. Hautherde kommen im Gesicht, am Hals, am Nacken und an den Händen vor und bilden die gewöhnlichen trichophytischen Ringe.



Fig. 45. Längs- und Querschnitt von einem Endothrixhaar.

Die Haare sind, da kurz über der Haut abgebrochen, schwer zu entfernen, die Stummel sind dunkel, zweimal so dick wie normal und im Inneren mit 5—7 cm großen runden, etwas ungleichmäßigen, deutlich doppelt konturierten Sporen, die lange Rosenkranzketten bilden, angefüllt. Diese Ketten zerfallen sehr leicht bei der Präparation. (Fig. 45.)

Kulturen ergeben auf milieu d'épreuve zugespitzte Kulturen mit radiärer Faltenbildung, Farbe cremeweiß. Feinstaubige Oberfläche. Zarte

* So erhielt SABOURAUD früher sehr häufig Verunreinigungen in seinen Kulturen nach einigen Wochen, die ihn veranlassten eine ganze Lehre vom Commensalismus aufzustellen, die er später als unhaltbar zurückzog. Wir haben diese Lehre deshalb bei der SABOURAUDschen Arbeit gar nicht erwähnt.

Randstrahlung (Taf. VI, Fig. 158). Auf Kartoffeln bräunlich pulveriger Belag.

Die Affektion heilt innerhalb weniger Monate, die Heilung schreitet von der Peripherie nach dem Centrum fort. Erwachsene bekommen durch Ansteckung häufig trichophytische Affektionen an den Händen, den Armen und im Gesicht.

Die Krankheit ist hier recht selten, ich habe sie unter 60 Kopftrichophytieen nur zweimal gesehen. Sie soll nach SABOURAUD nicht auf Tiere übertragbar sein, überhaupt nur bei Menschen vorkommen.

Die Trichophytie à grosse spore soll etwas häufiger als die vorige den Kopf allein befallen, Hautherde also seltener sein. Klinisch ist sie der vorigen sehr ähnlich, die Haarstümpfe ragen aber über der Haut hervor und sind ungleichmäßig lang. Einige wenige schwarze Punkte. Die befallenen Flecke sind glatt, schuppenlos.

Haarstümpfe gewunden, schwer ausziehbar, brechen etwas unter der Haut ab, man zieht besser noch nicht so stark befallene Haare aus, wenn man den Bulbus mit erhalten will. Im Inneren des Haares bemerkt man Mycelketten, welche aus rechteckigen doppelkonturierten Sporen von 5 μ Breite und 5—7 μ Länge zusammengesetzt sind. Das Mycel soll resistenter sein als das des vorigen Pilzes.

Kulturen auf milieu d'épreuve kraterförmig graubestaubt mit Randstrahlung (Taf. VI, Fig. 157); auf Kartoffeln staubige Kulturen in Sternform. Der Verlauf ist wie bei der vorigen Form. Ich habe diese Form hier nur einmal auf dem Kopf gesehen, häufiger aber bei Trichophytia corporis und Kulturen erhalten wie Taf. VI, Fig. 159. Eine reine Endothrix ist diese Trichophytie nicht, Fäden konnten vielmehr auch in der inneren Wurzelscheide nachgewiesen werden.

Histologischer Befund.

Die genaueste Beschreibung stammt von WÄLSCH[22]. Er untersuchte wahrscheinlich eine Endoektothrixkopftrichophytie. Die Haare waren hauptsächlich innen ergriffen und nur spärliche Elemente in der Wurzelscheide.

Oberflächliche Exsudatmassen durchsetzt von gegliederten Fäden, Haartrümmern, von Konidienketten so stark erfüllt, dass von der Haarsubstanz nur noch wenig zu sehen. An der Peripherie der Haut Pusteln, in den unteren Hornschichten spärliche Pilze.

Retezapfen normal, verlängert oder verbreitert, schwach infiltriert.

Derma: Gefäße erweitert, von Rundzellen umgeben. In den pilzhaltigen Haare tragenden Follikeln Entzündung gering. Die Haarerkrankung hält nicht gleichen Schritt mit der Entzündung. Tiefere Follikel stärker ergriffen.

Bulbus frei.

Beim Follikelaustritt erscheinen die Haare oft gegen die Oberfläche abgeknickt.

Cystische Erweiterungen bedingt durch Verlegung des Follikels mit vielfach gekrümmten Haaren: hier kann es zur völligen Zerstörung der Follikelwand kommen.

Eigentliche Trichophytiepilze.

Die Pilze dieser Kopftrichophytieen haben denselben Entwicklungsgang wie alle echten Trichophytiepilze, deren Beschreibung wir uns nun zuwenden:

Die Trichophytiepilze erscheinen auf der Agarplatte als schöne vielstrahlige Sterne mit scharfen unregelmäßigen langen Strahlen. Das Centrum ist nach der verschiedenen Varietät verschieden, auf der Ober-

fläche oft bestaubt, verschiedenartig gefärbt, auf der Unterfläche immer etwas dunkler als der Nährboden, je nach der Varietät gelb, bismarckbraun, kirschroth, violett, rosa, braun bis braunschwarz, die Farbe ist lebhafter als bei Mikrosporon. Gelatine wird wie bei allen hierhergehörigen Pilzen verflüssigt, bei den gefärbten Arten unter Verfärbung. In der feuchten Kammer entwickeln sich die eigentlichen Trichophytonpilze folgendermaßen:

Anschwellung der Sporen nach wenigen Stunden. Bildung von 1, 2 oder auch mehreren Keimschläuchen aus einer Spore in den nächsten 24 Stunden. Anschwellungen der Myceelien kommen hie und da vor, nie aber in so großer Menge wie beim Mikrosporon. Nach 60—96 Stunden (verschieden lange nach der Varietät) Beginn der Ektosporenbildung. Aus dem Centrum und aus dem Randrasen bilden sich feine Lufthyphen, die sich traubig, oft auch winkelig verzweigen und sehr kleine runde ($1{,}_5$—3 μ) Sporen seitlich an kleinen Stielen abschnüren. Das geschieht je nach der Varietät verschieden reichlich, bei einigen Sorten so reichlich, dass dichte Haufen von Luftsporen den ganzen Mutterrasen verdecken (Fig. 49). Diese Luftsporen fallen sehr leicht ab und sind keimfähig; neben diesen Botrytissporen bilden einige Arten noch massenhafte Spindelsporen mit und ohne Härchen.*) (Fig. 49.)

Die Traubenform soll für diese Pilze nach SABOURAUD[29] charakteristisch sein. Er nennt sie die Botrytisform (Fig. 46) und unterscheidet sie streng von der Acladiumform, der Ektosporenform der Mikrosporonpilze. Wie man sich aber aus Vergleichung von Fig. 47 und Fig. 48 überzeugen kann, kommen auch bei den echten Trichophytiepilzen Ektosporenbildungen vor, die von der Acladiumform der Mikrosporiepilze nicht zu unterscheiden sind. Es ist deshalb nicht angängig auf die Ektosporenbildung eine Einteilung zu basiren, vielmehr zeigt gerade die Aehnlichkeit beider Typen in der Art ihrer Vermehrung, wie nahe verwandt sie sind.

Die Spindelsporen (Taf. V, Fig. 154) entstehen meist an langen dünnen bogigen Lufthyphen, aber auch im Verlauf dicker Bodenmycelien und am Ende derselben. Wo diese Spindelsporen erscheinen, da sind die Kulturscheiben mit grobem Staub bedeckt, während die Ektosporen feineren Staub bilden. Die Spindeln sind von ganz verschiedener Größe vielkammerig. Sie entstehen wie bei Mikrosporon aus den Mycelschläuchen selbst, wie ich genau beobachtet habe. Die Myceelien schwellen am Ende oder in der Mitte an, septieren sich dicht und bilden auf diese Weise die Kammern der Spindelspore (Fig. 49), später wird die Wand der Spindeln solider, sie füllen sich mit Protoplasma, das die sie tragenden Myceelien hergeben. Schnell nach der Bildung fallen die Spindelsporen ab und können aus jeder Kammer einen Keimschlauch treiben. Während der Ektosporen- und Spindelsporenbildung kommt es auf dem Bodenmycel zu Chlamydosporenbildung mäßigen Grades. Echte Oidiensprossung, wie wir sie bei Favus kennen gelernt haben, wie sie auch diese Trichophytiepilze so schön in der Läsion zeigen (s. Fig. 45), bilden sie in der Regel in künstlichem Nährboden nicht. Es kommt zwar mitunter zu unregelmäßigen Rosenkränzen, aber lange nicht in dem Maße wie bei Favus oder den bald zu beschreibenden favusähnlichen Pilzen. Der Polymorphismus dieser

---

* Dass Mikrosporon Spindelsporen stets mit Haarbesatz bildet, Trychophyton nicht, wie SABOURAUD & BODIN meinen, konnte ich nicht bestätigen. Ueber Färbung der lebenden Spindelsporen mit Neutralrot s. PLATO[16], Ztsch. f. Hyg., 1901.

Pilze ist enorm, scheinbar charakteristische Merkmale ändern sich von Kultur zu Kultur und selbst die genauste Einhaltung aller Vorschriften, die SABOURAUD zur Vermeidung polymorphistischer Kulturen gegeben hat, lassen im Stich. Besonders launisch ist die Pigmentbildung. Kulturen, die monatelang gelblichen Untergrund gebildet haben, können plötzlich nach der Ueberimpfung durch ein kirschrotes oder violettes Pigment überraschen. Auf eine Beschreibung dieser polymorphistischen

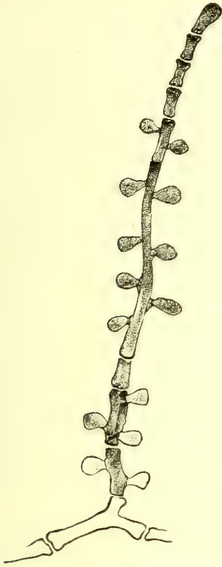


Fig. 46. Botrytis, nach SABORAUD.

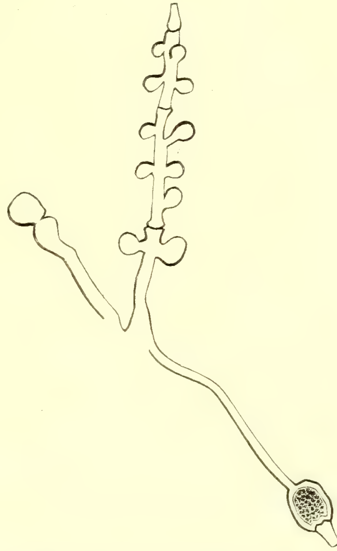


Fig. 48. Ektosporenbildung bei einem Mikrosporonpilz. Unten Chlamydospore. ZEISS, Oclimmers. $^{1}/_{12}$, Oc. 2.

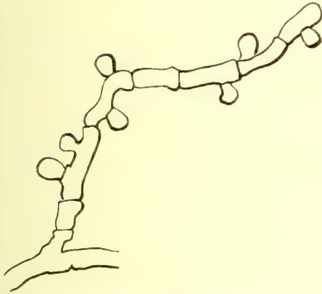


Fig. 47. Ektosporenbildung bei einem Trichophytonpilz. ZEISS, Oclimmers. $^{1}/_{12}$, Oc. 2.

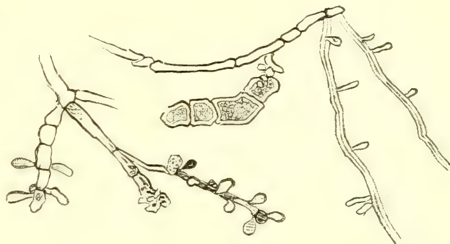


Fig. 49. Ektosporenbildung und Spindelspore bei Trichophytiepilzen.

Wandlungen kann ich Raummangels wegen nicht eingehen und verweise auf die diesbezüglichen Arbeiten von KRÀL[18] S. 620 und WÄLSCH[34] S. 620. Auf Massenkulturen zeigen diese Pilzvarietäten große Mannigfaltigkeit. Die eine Sorte (Katze) zeigt den Flaumtyp). Derselbe Pilz, der den Menschen passiert hat, zeigte Abweichungen im Wachstum, er hatte auch den Flaumtyp, wuchs aber viel langsamer (Taf. VI, Fig. 169). Eine andere Sorte zeigt schöne Gehirnkulturen (Taf. VI, Fig. 160). Wieder eine andere giebt ähnliche Kulturen wie die kraterförmige der oben beschriebenen

Kopftrichophytie. Da alle diese Pilze auch Hautherde erzeugen, so kommen wir auf sie noch einmal kurz bei Besprechung der Hauttrichophytieen zurück.

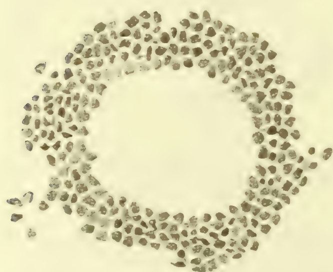

Fig. 50. Haar aus einem Kerion Ektothrix.

Die Trichophytiepilze wachsen bei 20—24° C. beinahe ebenso gut wie bei Körpertemperatur und auf stickstoffarmer, aber kohlenhydratreicher Nahrung vorzüglich. Hierin unterscheiden sie sich von Favus und den favusähnlichen Pilzen.

Die Pilzarten bleiben etwa ein halbes Jahr in der Kultur lebensfähig, sie sind gegen die gewöhnlichen Desinfektionsmittel in gebräuchlicher Konzentration ziemlich empfindlich und werden durch Temperaturen von 45° C. in einigen Stunden getötet. Gegen Sonnenlicht sind sie sehr empfindlich, Kulturen die der direkten Sonne eine Stunde ausgesetzt wurden, wachsen häufig nicht mehr weiter. Im Haar halten sich die meisten Trichophytiekeime selten länger als 6 Wochen. Die meisten Varietäten lassen sich mit Erfolg auf Meerschweinchenhaut übertragen, auch Kaninchen, Katzen und Hunde sind empfänglich. Subkutane Impfung erzeugt meist keine Eiterung. Die Impf-Trichophytieen nehmen gewöhnlich keinen großen Umfang an und heilen von selbst.

Typ. 3. Kopftrichophytieen durch großsporige Pilze verursacht, welche besonders außerhalb des Haares vorkommen.

Die Fälle sind hier selten, scheinen auch in Paris nicht häufig vorzukommen. Klinisch charakteristisch ist der ausgesprochen entzündliche Charakter und die gleichfalls stark entzündlichen Begleitaffektionen auf der wenig behaarten Haut. Auf dem Kopf kommt es zu Kerionbildung, Cerion Celsi (Tilbury, Fox.), d. i. eine makronenartig vorspringende von Haaren ziemlich entblößte Hervorwölbung, die an vielen Stellen siebartig durchlöchert erscheint. Diese Löcher stellen erweiterte Follikelmündungen dar, aus denen Eiter beim Pressen hervorquillt. Die Haarstümpfe stecken nur locker in der Haut und lassen sich leicht herausziehen, sie sind kolbenförmig und zeigen die Pilzelemente als Sporenmantel um die Wurzel herum (Fig. 50). Um den Schaft schlängeln sich außerdem noch Mycelfäden und auch im Innern des Haars erweist die Färbung Pilzfäden und Sporen in geringer Menge (Fig. 50 u. 51). Außer dem Kerion selbst, der eine beträchtliche Größe (5—8 cm) einnehmen kann, pflegen noch kleinere entzündliche Herde über den Kopf zerstreut zu sein. Bei der Inspektion des Körpers


Fig. 51. Das Haar von Fig. 50 im Querschnitt.

bemerkt man bei längerem Bestande der Affektion stets zahlreiche Hautringe und eiternde Trichophytieplaques.

Die Affektion ist ziemlich gutartig und kommt in einigen Wochen zur Heilung. Die subjektiven Beschwerden aber sind sehr hochgradig, so dass die Patienten oft ziemlich herunterkommen.

Histologie.

Die histologische Untersuchung bei Kerion ergiebt nach Unna ausgebreitete Plasmombildung. In den Haarbälgen und auch im Plasmom finden sich Abszesse. Das Oberflächenepithel ist stark gewuchert und von einer fibrinös eiterigen Kruste ohne Pilze bedeckt. Die Pilze fanden sich in der Oidienform in oben beschriebener Anordnung. Die Varietäten welche Kerion erzeugen können, scheinen nicht sehr mannigfaltig zu sein. Nach vielen englischen Autoren und auch meinen Beobachtungen nach macht der Mikrosporonpilz sicher Kerion, wenn auch recht selten und nur unter bestimmten Umständen (besonders nach reizender Behandlung). Der gewöhnliche Kerionpilz ist ein favusähnlicher Pilz der mit Trichophyton oidiophoron identisch zu sein scheint. (Taf. VII, Fig. 184.)

Favusähnliche oder Kerionpilze.

Bei 37° C. erfolgt die Keimentwicklung der Spore (7—9 μ) schon in wenigen Stunden, bei Zimmertemperatur findet Keimung sehr langsam statt (in 8—9 Tagen). Sternförmige Mycelentwicklung in den nächsten 24 Stunden. Nach 3 Tagen Oidienbildung. Das ganze Mycel zerfällt in 7—9 μ große Sporen. Später kommt es an einzelnen Zweigen zu Ektosporenbildung. Spindelsporenbildung und andere Fruktifikationen von mir nicht beobachtet.

Massenkulturen auf milieu d'épreuve stellen regelmäßige Sonnen von schneeweißer Farbe mit wurmförmigen Strahlen dar. Keine Pigmentbildung. Auf Kartoffeln schneeweiße, faltige Kulturen. Auf peptonfreien Nährböden auch bei 37° C. kaum Entwicklung.

Bei subkutaner Einspritzung erzeugen die Pilzsporen im Gegensatz zu Favus und Trichophytie sehr leicht Abszesse. Kinder acquirierten die Affektion von Kälbern.

Außer dieser Pilzart kommen noch zahlreiche Varietäten großsporiger Pilze vor, welche auf dem Kopf der Kinder Trichophytieen erzeugen können, die aber nicht Neigung haben, Kerion zu bilden. Sie treten unter Formen auf, die leicht mit nässenden Ekzemen des Kopfs verwechselt werden. Ich habe gar nicht selten bei als Kopfekzem diagnostizierten Affektionen Trichophytiepilze nachweisen können. Verdächtig sind alle impetiginösen Ekzeme des kindlichen Kopfs, bei denen es zu rundlich angeordneten Haarausfällen kommt. Lässt man solche Kinder sich entkleiden, so kann man häufig kleine charakteristische Trichophytieherde der wenig behaarten Haut nachweisen. Die Krankheit wird in den meisten Fällen durch Spielen mit Katzen erworben, seltener von Hunden; auch von Kaninchen konnte ich den direkten Beweis der Ansteckung erbringen. Es gelang mir bei drei Katzen und einem Hund aus Trichophytieherden dieselben Pilzvarietäten zu erhalten, wie aus den Krankheitsherden der Kinder, die mit den betreffenden Tieren gespielt hatten.

Diagnose.

Kopftrichophytie wird leicht mit Area Celsi verwechselt, besonders jene Formen mit glatter Haut. Ohne Zuhilfenahme des Mikro-

skops kann die Diagnose, wenn charakteristische Herde der glatten Haut fehlen, Schwierigkeiten bereiten; die Kultur wird man bei dem leichten mikroskopischen Nachweis der Pilze im Haar für diagnostische Zwecke kaum benötigen. Zur Bestimmung der Varietät ist sie für die großsporigen Pilze natürlich notwendig, bei Mikrosporie gelingt auch ohne Kultur die Diagnose, so charakteristisch ist die Anordnung der Pilzelemente im Haar und in der Wurzelscheide, besonders nach der Färbung des Haares. Auch gegen Verwechslung mit Ekzem, Impetigo und Pityriasis schützt die mikroskopische Untersuchung genügend.

Cerion Celsi kann kaum mit etwas anderem verwechselt werden, wenn man die Affektion einmal gesehen hat. Die sekundären Satelliten haben Aehnlichkeit mit Bromakne (Jarisch).

Litteratur s. Seite 620 u. 624.

Barttrichophytie.

Auf Grund von 230 Fällen von Bartflechte, welche Köbner[5] in St. Louis Hospital in Paris studiert hatte, sprach sich dieser Forscher dahin aus, dass man zwischen einer durch Fadenpilze hervorgerufenen und einer nicht parasitären Sykosis unterscheiden müsse, die erstere sei als fortgeschrittene Stufe des Herpes tonsurans aufzufassen. In der That hat sich diese Ansicht als völlig richtig erwiesen und man teilt heute die Bartflechten allgemein ein in Sycosis parasitaria und non parasitaria und versteht unter der letzteren eine sowohl oberflächlich als auch tiefer auftretende Entzündung der Barthaut, welche wahrscheinlich durch gelbe Staphylokokken verursacht wird. In Frankreich war es Bazin[1], in England Mc. Call Anderson und in Italien Tanturri[6], welche die Existenz einer Sycosis parasitaria behaupteten, während sie von Hebra lange Zeit geleugnet wurde. Kaposi, Ziemssen[10], Michelson[4], Levin[3], Doutre[2] le ponte, Lesser und andere haben diese in einigen Distrikten häufige, in anderen ungemein seltene Hautkrankheit eingehend untersucht und beschrieben.

Man kann nach Sabouraud bei der Bartflechte eine trockene und eine eiterige Form unterscheiden und die letztere wieder in eine oberflächliche und eine tiefe einteilen.

Der Beginn ist ein typischer Herpesring mit oder ohne Randbläschen. In diesem Stadium kann die Krankheit verharren, sich durch Ringbildung weiter verbreiten und bei sachgemäßer Behandlung rasch abheilen. Aus dieser oberflächlichen Form entwickelt sich aber bei Disposition (schwarze Individuen mit starkem Bart) oder reizender Behandlung die tiefere Form oft ganz plötzlich. Die Haarfollikelwandungen und ihre Umgebung zeigen Neigung zu Eiterbildung. Das ausgeschiedene Exsudat trocknet zu Borken ein und die Affektion macht schnelle Fortschritte in die Tiefe. An einzelnen Stellen entsteht Infiltration mit Knotenbildung. Die Barthaare fallen aus oder hängen lose in der Follikelwindung. Befallen sind besonders Kinn und der an das Kinn grenzende Halsteil. Besonders häufig werden von dieser Form Leute ergriffen, die Tiere abzuwarten haben.*)

---

*) Während der Korrektur dieser Arbeit erschien im 1. Hefte des 60. Bandes des Archivs für Dermatologie eine Mitteilung von A. Neisser betreffs der Versuche, welche sein im Januar 1902 verstorbener Assistent Dr. Plato über die Stoffwechselprodukte der Trichophytiepilze angestellt hatte. Ich kann auf diese sehr wichtige Arbeit in dieser Anmerkung nicht so eingehen, wie sie es verdiente und hebe nur folgendes hervor:

Histologische Befunde.

Die histologischen Befunde sind von DOUTRE LE PONT[2], UNNA, ULLMANN[7] und WÄLSCH[9] eingehend studiert worden. Für die oberflächliche Form fand UNNA[8] neben den bekannten Veränderungen an den Haaren und den Wurzelscheiden, Erweiterung der Blutgefäße, Hyperplasie aller zelligen Elemente in Oberhaut und Cutis. Mitosen. Bindegewebezellen vermehrt. Keine Plasmazellen. Typus der einfachen entzündlichen Hyperplasie. Die tiefen knotigen Formen ergeben Uebereinstimmung mit denen der Kerionbildung aber mit dem Unterschiede, dass das Kerion nach der Peripherie, die Sykosisknoten nach dem Centrum zu wachsen.

Es kommt von den Follikeln aus zu Infiltration des perifollikulären Gewebes bis ins Unterhautzellgewebe, daran schließt sich Follikeleiterung und Einschmelzung des ganzen Gewebes zu Abszessen. Die Pilze sind meist um den Follikel herumgelagert und zwar in Sporenform, nach oben verlaufen die Mycelien in der inneren Wurzelscheide, dringen aber auch in die Haarsubstanz ein (Endoektothrix). Auch kommt es meinen Beobachtungen nach vor, dass das Barthaar von den Pilzen hauptsächlich im Haar befallen wird und zwar von rechteckigen Mycelien. Das Haar ist dann von einem Endothrixhaar nicht zu unterscheiden. Die favusähnlichen Pilze befallen das Haar meistens in der inneren Wurzelscheide und reichen nicht weit nach dem Schaft zu.

Symptome und Verlauf.

Während die oberflächlichen Formen außer Juckgefühl keine Beschwerden verursachen, sind die tiefen Knoten äußerst schmerzhafte Leiden, welche die Patienten psychisch und physisch stark beeinflussen. Der Verlauf ist bei geeigneter Behandlung stets günstig, jedoch kann sich, das habe ich sicher beobachtet, an eine parasitäre Sykosis eine sogen. staphylogene anschließen, insofern muss man die Prognose vorsichtig stellen.

Pilzvarietäten.

Die erzeugenden Pilze sind in Bezug auf Varietätenbildung sehr mannigfaltig, nach MIBELLI[22] S. 620, ULLMANN[7], ROSENBACH[28] S. 620, KRÖSING und meinen Erfahrungen können aber dieselben Varietäten die oberflächlichen Formen und tiefe Sykosis erzeugen. Das steht im Gegensatz zu SABOURAUDS Angaben, der für die mit tiefer Hautentzündung einhergehende Sycosis circinée, eine schneeweiße Trichophytonart mit sternförmigen Ausläufern, vom Pferd stammend, fand, für die leichte feuchte disseminierte Hautentzündung eine gelbe gehirnförmige

---

PLATO legte seine Kulturen (von tiefer Sykosis stammend) auf Maltosepeptonbouillon an und benutzte zur Herstellung des Trichophytin solche Kulturen, welche mehrere Monate bei Zimmertemperaturen gewachsen waren. Subkutane Einspritzung der zerriebenen, filtrierten und mit Karbol (0,25%) versetzten Kulturprodukte riefen bei gesunden Tieren und Menschen keinerlei Reaktion hervor, wohl aber reagierten Patienten mit tiefer Sykosis mit Fieber, ähnlich wie Tuberkulöse bei Anwendung des Tuberkulins. Sehr interessant ist nun die Thatsache, dass Patienten mit oberflächlichen Bartherden nicht reagierten. Die Allgemeinreaktion war stark, örtliche scheint sehr gering gewesen zu sein. Ein Rückgang der Krankheitserscheinungen infolge der Einspritzungen war nach NEISSER unverkennbar.

(Taf. VI, Fig. 166 und 167), und für die trockne Form eine rosa Abart. Ich habe auch diese drei Arten hier in Fällen von Sykosis gefunden, aber, wie gesagt, unabhängig vom klinischen Bild. So stammt die scheibenförmige rotbraun bestaubte Kultur (Taf. VI, Fig. 161 u. Taf. VII, Fig. 181) von einer äußerst schweren Sycosis parasitaria. Die Knoten wurden für bösartige Neubildungen gehalten und operativ entfernt. Die schneeweiße Kultur stammt gleichfalls von einer tiefen Hautentzündung (Taf. VI, Fig. 162 u. Taf. VII, Fig. 182). Sehr häufig findet man hier (Hamburg) den Kerionpilz bei Sykosis, also einen favusähnlichen Pilz (Taf. VI, Fig. 168).

Diagnose.

Die häufigste Verwechslung kommt mit Kokkensykosis vor. Die Ringform bei der parasitären Sykosis im Anfang ist für diese Krankheit charakteristisch und wird bei der anderen Form nicht gefunden. Kommt es zu Knotenbildung, so ist das höchst akute Auftreten derselben für die parasitäre Natur der Krankheit maßgebend, die Sykosis non par. verläuft äußerst chronisch. Der Nachweis der Pilze ist in diesem Stadium mikroskopisch schwer, leicht bei der Anwendung der Kulturverfahren. Im Anfang bietet der mikroskopische Nachweis der Pilze in den Randhaaren der Ringe keine Schwierigkeiten. Die parasitäre Sykosis kann auch mit knotig ulzerösem Syphilid verwechselt werden. Auch hier entscheidet das akutere Auftreten der ersteren Erkrankung die Diagnose, neben der Anwendung des Mikroskops und des Kulturverfahrens.

Litteratur.

Siehe auch Seite 624.

[1] Bazin, Consideration sur la mentagre et les teignes de la face. Paris 1854. — [2] Doutrelepont, Ein Fall von parasitärer Sycosis. Monatshefte, II. Bd. Nr. 4, 1883. — [3] Levin, Charité Annal. I, 1876, cit. nach Weyl. — [4] Michelson, Archiv, 1869, cit. nach Weyl. — [5] Köbner, Ueber die Sycosis und ihre Beziehungen zur Mycosis tonsurans. Virch. Archiv, Bd. 22, 1861. — [6] Tanturri, Morgagni, 1871, p. 130, cit. nach Weyl. — [7] Ullmann, Zur Aetiologie und Histologie der Trichomycosis tonsurans. Wien. klin. Wochenschr., 1896. Gute Litteraturangaben. — [8] Unna, Histopathologie. — [9] Wälsch, Beiträge zur Anatomie der Trichophytosis. Archiv, 1896. — [10] Ziemssen, Greifswalder mediz. Beitr., 1863, cit. nach Weyl.

Körpertrichophytie.

Trichophytia circumscripta.

Die Erkrankung wird meist von Tieren acquiriert und kommt deshalb auf dem Lande, wo die Bewohner in engere Berührung mit den Haustieren kommen, häufiger vor als in der Stadt. Befallen sind Gesicht, Hände, Arme und Hals. Die anfangs kleinen ringförmig auftretenden Plaques erreichen die Größe von 5—6 cm, sind von lebhafter, kirschroter Farbe und am etwas erhabnen Rand mit Bläschen und Börkchen besetzt: Herpes tonsurans vesiculosus. Centrum der Ringfigur ist, wie bei allen Trichophytieen der glatten Haut, meist glatt. Das Ineinanderlaufen der Herde, die sogenannte münzenartige Konfiguration, ist bekannt. Selten kommt es vom Centrum der Ringe aus zu neuem Aufflackern des Prozesses, für gewöhnlich werden durch Kratzen die Pilze auf noch freie Hautstellen übertragen. In der Hohlhand verläuft die Krankheit chronisch, sonst akut in wenig Wochen auch ohne Behandlung. Gereizt oder schlechtbehandelt kann die oberflächliche Form auch in die tiefe Form übergehen und auch auf der glatten Haut sind

kerionartige Bildungen beobachtet. Die subjektiven Beschwerden sind meist bedeutend, besonders wenn starke Eiterung vorhanden ist (Herpes tonsurans bulosus).

Histiologie.

Die Pilze kommen als Mycelien in den Hornschichten, also sehr oberflächlich vor, Sporen sind nur wenige vorhanden. Talgdrüsen meist in Mitleidenschaft gezogen, Drüsen selbst frei, auch die Schweißdrüsen. Histologisches Bild sonst nur graduell von der Kopftrichophytie abweichend. In den selten auftretenden tiefen Formen finden sich die Verhältnisse wie S. 633 beschrieben.

Die Varietätenbildung dieser Pilzformen ist sehr groß (Taf. VI, Fig. 159, 160, 164, 165, 169, 170, 171), fast nie gleichen sich die Kulturen der aus den Krankheitsherden herausgezüchteten Pilze in verschiedenen Fällen vollständig. Kleine Abweichungen bilden die Regel, große sind häufig, absolut gleiche Kulturen die Ausnahme. Man findet in den Hautherden die Pilze nicht so leicht wie auf dem Kopfe und muss oft lange suchen, bis man den ersten Mycelfaden entdeckt. Die Züchtungsmethode in situ hat sich besonders bei diesen Formen bewährt, weil andere Methoden nicht selten bei der geringen Anzahl der Parasiten im Stich lassen (Taf. VII, Fig. 186 u. 188). Die Pilze gehören meist zu den eigentlichen Trichophytiepilzen mit großen Sporen, indes macht, wie schon mehrfach angedeutet, auch Mikrosporon Hautherde bei Kindern und Erwachsenen.

Diagnose.

Zunächst besteht eine Aehnlichkeit mit seborrhoïschem Ekzem, dieses tritt aber in größerer Verbreitung auf, der Ring hat keine steilabfallenden Ränder, keine Bläschen, keinen roten Hof und ist flacher. Die Farbe ist auch bei Trichophytie lebhafter, kirschrot, während sie beim seborrh. Ekzem gelblichrot zu sein pflegt. Schuppen sind bei Trichophytie leicht, bei Ekzem schwer zu entfernen. Alle diese Momente aber können täuschen und oft kann nur eine Entscheidung durchs Mikroskop erbracht werden. Eine gewisse Achnlichkeit besteht auch mit circinärem Syphilid; hier ist aber das atrophische Centrum des Ringes eingefallen und das umgebende meist vorhandene Infiltrat von bräunlicher Färbung. Mit Psoriasis wird die Affektion kaum verwechselt werden, davor schützt die Lokalisation der Psoriasis und die andere Beschaffenheit ihrer Schuppen. Favus und Trychophytie können in vielen Fällen nicht auseinander gehalten werden, wenn nicht Scutulumbildung vorhanden. Hier muss Kultur und Tierversuch zur Diagnose der Varietät herangezogen werden.

Trichophytia disseminata.

Diese Form kann sich aus der vorigen entwickeln, kommt aber meist spontan vor.

Nach Kaposi[1] soll die Erkrankung durch feuchte Wollwäsche acquiriert werden, auch durch solche, die lange in den Läden gelegen hat und ungewaschen auf den Körper gezogen wird.

Gewöhnlich entstehen ganz akut über einen großen Teil des Körpers so dichte Effloreszenzen, dass man ein akutes Exanthem vor sich zu haben glaubt. Bei genauer Betrachtung bemerkt man, dass es sich um kleinste rote Papeln handelt, die auf ihrem Centrum ein Schüppchen

(Taf. VI, Fig. 166 und 167), und für die trockne Form eine rosa Abart. Ich habe auch diese drei Arten hier in Fällen von Sykosis gefunden, aber, wie gesagt, unabhängig vom klinischen Bild. So stammt die scheibenförmige rothraun bestaubte Kultur (Taf. VI, Fig. 161 u. Taf. VII, Fig. 181) von einer äußerst schweren Sycosis parasitaria. Die Knoten wurden für bösartige Neubildungen gehalten und operativ entfernt. Die schneeweiße Kultur stammt gleichfalls von einer tiefen Hautentzündung (Taf. VI, Fig. 162 u. Taf. VII, Fig. 182). Sehr häufig findet man hier (Hamburg) den Kerionpilz bei Sykosis, also einen favusähnlichen Pilz (Taf. VI, Fig. 168).

Diagnose.

Die häufigste Verwechslung kommt mit Kokkensykosis vor. Die Ringform bei der parasitären Sykosis im Anfang ist für diese Krankheit charakteristisch und wird bei der anderen Form nicht gefunden. Kommt es zu Knotenbildung, so ist das höchst akute Auftreten derselben für die parasitäre Natur der Krankheit maßgebend, die Sykosis non par. verläuft äußerst chronisch. Der Nachweis der Pilze ist in diesem Stadium mikroskopisch schwer, leicht bei der Anwendung der Kulturverfahren. Im Anfang bietet der mikroskopische Nachweis der Pilze in den Randhaaren der Ringe keine Schwierigkeiten. Die parasitäre Sykosis kann auch mit knotig ulzerösem Syphilid verwechselt werden. Auch hier entscheidet das akutere Auftreten der ersteren Erkrankung die Diagnose, neben der Anwendung des Mikroskops und des Kulturverfahrens.

Litteratur.

Siehe auch Seite 624.

[1] Bazin, Consideration sur la mentagre et les teignes de la face. Paris 1854. — [2] Doutrelepont, Ein Fall von parasitärer Sycosis. Monatshefte, II. Bd. Nr. 4, 1883. — [3] Levin, Charité Annal. I. 1876, cit. nach Weyl. — [4] Michelson, Archiv, 1869, cit. nach Weyl. — [5] Köbner, Ueber die Sycosis und ihre Beziehungen zur Mycosis tonsurans. Virch. Archiv. Bd. 22, 1861. — [6] Tanturri, Morgagni, 1871, p. 130, cit. nach Weyl. — [7] Ullmann, Zur Aetiologie und Histologie der Trichomycosis tonsurans. Wien. klin. Wochenschr., 1896. Gute Litteraturangaben. — [8] Unna, Histopathologie. — [9] Wälsch, Beiträge zur Anatomie der Trichophytosis. Archiv, 1896. — [10] Ziemssen, Greifswalder mediz. Beitr., 1863, cit. nach Weyl.

Körpertrichophytie.

Trichophytia circumscripta.

Die Erkrankung wird meist von Tieren acquiriert und kommt deshalb auf dem Lande, wo die Bewohner in engere Berührung mit den Haustieren kommen, häufiger vor als in der Stadt. Befallen sind Gesicht, Hände, Arme und Hals. Die anfangs kleinen ringförmig auftretenden Plaques erreichen die Größe von 5—6 cm, sind von lebhafter, kirschroter Farbe und am etwas erhabnen Rand mit Bläschen und Börkchen besetzt: Herpes tonsurans vesiculosus. Centrum der Ringfigur ist, wie bei allen Trichophytieen der glatten Haut, meist glatt. Das Ineinanderlaufen der Herde, die sogenannte münzenartige Konfiguration, ist bekannt. Selten kommt es vom Centrum der Ringe aus zu neuem Aufflackern des Prozesses, für gewöhnlich werden durch Kratzen die Pilze auf noch freie Hautstellen übertragen. In der Hohlhand verläuft die Krankheit chronisch, sonst akut in wenig Wochen auch ohne Behandlung. Gereizt oder schlechtbehandelt kann die oberflächliche Form auch in die tiefe Form übergehen und auch auf der glatten Haut sind

kerionartige Bildungen beobachtet. Die subjektiven Beschwerden sind meist bedeutend, besonders wenn starke Eiterung vorhanden ist (Herpes tonsurans bulosus).

Histiologie.

Die Pilze kommen als Mycelien in den Hornschichten, also sehr oberflächlich vor, Sporen sind nur wenige vorhanden. Talgdrüsen meist in Mitleidenschaft gezogen, Drüsen selbst frei, auch die Schweißdrüsen. Histologisches Bild sonst nur graduell von der Kopftrichophytie abweichend. In den selten auftretenden tiefen Formen finden sich die Verhältnisse wie S. 633 beschrieben.

Die Varietätenbildung dieser Pilzformen ist sehr groß (Taf. VI, Fig. 159, 160, 164, 165, 169, 170, 171), fast nie gleichen sich die Kulturen der aus den Krankheitsherden herausgezüchteten Pilze in verschiedenen Fällen vollständig. Kleine Abweichungen bilden die Regel, große sind häufig, absolut gleiche Kulturen die Ausnahme. Man findet in den Hautherden die Pilze nicht so leicht wie auf dem Kopfe und muss oft lange suchen, bis man den ersten Mycelfaden entdeckt. Die Züchtungsmethode in situ hat sich besonders bei diesen Formen bewährt, weil andere Methoden nicht selten bei der geringen Anzahl der Parasiten im Stich lassen (Taf. VII, Fig. 186 u. 188). Die Pilze gehören meist zu den eigentlichen Trichophytiepilzen mit großen Sporen, indes macht, wie schon mehrfach angedeutet, auch Mikrosporon Hautherde bei Kindern und Erwachsenen.

Diagnose.

Zunächst besteht eine Aehnlichkeit mit seborrhoïschem Ekzem, dieses tritt aber in größerer Verbreitung auf, der Ring hat keine steilabfallenden Ränder, keine Bläschen, keinen roten Hof und ist flacher. Die Farbe ist auch bei Trichophytie lebhafter, kirschrot, während sie beim seborrh. Ekzem gelblichrot zu sein pflegt. Schuppen sind bei Trichophytie leicht, bei Ekzem schwer zu entfernen. Alle diese Momente aber können täuschen und oft kann nur eine Entscheidung durchs Mikroskop erbracht werden. Eine gewisse Aehnlichkeit besteht auch mit circinärem Syphilid; hier ist aber das atrophische Centrum des Ringes eingefallen und das umgebende meist vorhandene Infiltrat von bräunlicher Färbung. Mit Psoriasis wird die Affektion kaum verwechselt werden, davor schützt die Lokalisation der Psoriasis und die andere Beschaffenheit ihrer Schuppen. Favus und Trychophytie können in vielen Fällen nicht auseinander gehalten werden, wenn nicht Scutulumbildung vorhanden. Hier muss Kultur und Tierversuch zur Diagnose der Varietät herangezogen werden.

Trichophytia disseminata.

Diese Form kann sich aus der vorigen entwickeln, kommt aber meist spontan vor.

Nach KAPOSI[1] soll die Erkrankung durch feuchte Wollwäsche acquiriert werden, auch durch solche, die lange in den Läden gelegen hat und ungewaschen auf den Körper gezogen wird.

Gewöhnlich entstehen ganz akut über einen großen Teil des Körpers so dichte Effloreszenzen, dass man ein akutes Exanthem vor sich zu haben glaubt. Bei genauer Betrachtung bemerkt man, dass es sich um kleinste rote Papeln handelt, die auf ihrem Centrum ein Schüppchen

tragen. Die Papeln vergrößern sich und verwandeln sich dann durch zentrale Abheilung und peripheres Wachstum zum Teil in typische Ringe. Brust, Rücken, Oberschenkel und Arme sind am meisten befallen. Nach Kaposi soll die Affektion auch auf den behaarten Kopf übergehen können. Verlauf ist günstig, aber oft dauert es Wochen, bis vollständige Heilung eintritt.

Die Krankheit ist in südlicheren Ländern häufiger als in nördlich gelegenen. Indes habe ich sie hier in Hamburg einmal beobachtet und zwar bei einem Falle der als seborrhoïsches Ekzem diagnostiziert war. In Leipzig habe ich sie in der Lesserschen Klinik vor Jahren häufiger gesehen. Von vielen Dermatologen z. B. Unna wird das Vorhandensein dieser Krankheit überhaupt in Abrede gestellt. Sie hat in der That große Aehnlichkeit mit seborrhoïschem Ekzem und Pityriasis rosea, indessen gelingt es bei eifrigem Suchen Pilze mikroskopisch zu finden und auch zu kultivieren. In dem einen Fall, den ich kulturell untersucht habe, fand sich ein Ektosporen in großer Menge produzierender Pilz, braune bestaubte Sonnen bildend.

Diagnose.

Herpes tonsurans disseminatus wird besonders mit Pityriasis rosea und seborrhoïschem Ekzem verwechselt. Riehl behauptet bekanntlich die Identität der Pitiryasis rosea mit Trichophytie und in der That ist die Aehnlichkeit beider Affektionen eine auffallende. Bei Pityr. rosea soll sich häufig ein monatelang bestehender Primitivfleck finden, auch der Verlauf entscheidend sein. Das Mikroskop wird kaum zur Entscheidung herangezogen werden können, da der Nachweis der Pilzelemente bei dieser Trichophytieform schwierig ist. Das Kulturverfahren (in situ) ist in jedem Falle entscheidend. Die Differentialdiagnose zwischen seborrh. Ekzem und disseminierter Trichophytie ist dieselbe wie bei der circumskripten Form. Roseolae syphiliticae haben ebenfalls Aehnlichkeit mit Trichophytia disseminata, indes fehlt hier die zentrale Schuppe im Anfang und die Schuppenbildung im Verlauf, ferner auch das Juckgefühl, dass bei Trichophytie sehr ausgeprägt ist und endlich ist die Roseola sehr gleichartig, die Trichophytie mehr polymorph (Ringbildung neben Papeln).

Nägelerkrankungen.

Die Onychomycosis trichophytina wurde von Kaposi[4] (1853), Meissner[5] (1853) und Virchow[8] (1856) in den Nägeln Trichophytiekranker beobachtet. Nach Pelizarri[6] erkranken 13%, nach Arnozan & Dubreuilh[1], die die Statistik in ihrem ausgezeichneten Werk eingehend behandeln, 8,8 aller Trichophytiekranken an dieser Nagelaffektion. Nach anderen Autoren ist es eine äußerst seltene Krankheit (Anderson[2] und White). Dubreuilh[3] meint, dass sie leicht übersehen wird.

Die Krankheit entsteht primär oder durch Fortpflanzung vom trichophytiekranken Handrücken aus.

Durch Pflege maltraitierte Nägel sind besonders disponiert (Collas, Purser). Auch nach Operationen an den Nägeln wird die Krankheit beobachtet. Nach Unna geht Ekzem der Nägel vorher. Es existiert auch diese Onychomykose ohne Beteiligung des übrigen Körpers (Meissner).

Man unterscheidet 3 verschiedene Formen: In der ersten sind 2 Schichten vorhanden, eine harte, elfenbeinartige und eine weiche hollundermarkartige (Folge: Querkrümmung), die zweite Form zeigt

Loslösung und Zerstörung des Nagels, die dritte Verdünnung des Nagels, auch Verkürzung. Nur großsporige Pilze sind bis jetzt bei der Affektion gefunden worden. Eigene Erfahrungen fehlen mir.

Der Verlauf ist äußerst chronisch, 30 Jahre und länger wurde das Bestehen des Leidens beobachtet, indes kommen auch Spontanheilungen vor (DUBREUILH[3]).

Diagnose.

Ohne Anwesenheit von Hautaffektionen charakteristischer Art ist eine Differentialdiagnose zwischen Onychomycosis favosa und trichophytina nicht möglich. Die gelben Pilzkörper können bei der favösen Form auch fehlen. Kulturversuche und Tierexperimente werden in zweifelhaften Fällen nicht zu umgehen sein.

Litteratur.

Genaue Litteratur bei HELLER, Die Krankheiten der Nägel, Berlin 1900.

[1] ARNOZAN & DUBREUILH, De la trichophytie des mains et des ongles. Arch. cliniques de Bordeaux, 1892. — [2] ANDERSON MC. CALL, On the treatement of diseasis of the skin. London 1872. — [3] DUBREUILH, Zahlreiche Arbeiten aus den Jahren 1890—98. — [4] KAPOSI, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten, 1899. — [5] MEISSNER, Pilzbildung in den Nägeln. Arch. f. phys. Heilh., 1853. — [6] PELIZARRI, Ueber Trichophytie. XII. Congress zu Pavia. Monatshefte, 1887, S. 1049. — [7] PURSER, Two cases of onychomycosis. The Dublin Journ. of Med. Sc., 1865. — [8] VIRCHOW, Archiv, IX, p. 587.

Besondere Formen der Trichophytie.

1. Eccema marginatum.

Die erste genauere Beschreibung dieser Erkrankung stammt von DEVERGIE[2] und BÄRENSPRUNG[1] (1854 und 1855). Letzterer entdeckte die Pilze und nannte die Affektion Herpes inguium. HEBRA[3] (1860) leugnete, wie heute noch UNNA und BESNIER, ihre Pilznatur zuerst und nannte sie deshalb Eccema marginatum, später gab er ihre parasitäre Natur zu. Den Beweis, dass Eccema margin. und Herpes tonsur. durch identische Pilze erzeugt werden, erbrachte KÖBNER 1864 durch Impfungen am eigenen Körper.

Die Krankheit, die sehr wenig kontagiös ist*), kommt häufiger bei Männern als bei Frauen vor, und besteht in einer scharfrandig abgegrenzten, wallartig abfallenden, kreisförmigen Affektion an denjenigen Teilen der inneren Oberschenkel, die den Genitalien gegenüberliegen. Ebenso werden die Hinterbacken um den Anus herum befallen. Diese Form heilt im Centrum nicht aus, wie die gewöhnlichen Ringe des Herpes tonsurans. Die Oberfläche ist rötlich, exkoriiert und mit Blasen oder Pusteln besetzt, welche sich nach dem Abkratzen mit Borken bedecken.

Histologie.

Nach SPIEGLER[4] (1897) ist die Hornschicht eigentümlich verändert. Hier sind Knötchen, welche aus spindelförmigen Zellen und homogener Protoplasmamasse gebildet werden, anzutreffen. Die Protoplasmamasse (Syncitium) verdankt ihr Entstehen den Pilzen, die sich in den Knötchen befinden. Außerdem interspinales Oedem und zahlreiche spindelförmige

*) Eheleute werden nicht einmal angesteckt, wenn der eine Teil mit Ecc. margin. behaftet ist.

Zellen in den erweiterten Spalträumen, in den Papillen und um die Gefäße der Cutis herum. Bestätigungen dieses eigentümlichen Befundes bleiben abzuwarten.

Verlauf.

Die Ausbreitung geschieht gewöhnlich so, dass von vornher die Erkrankung nach der Umgebung des Anus schreitet und von hier ans über die hintere Schenkelfläche nach dem Stamme übergreift. Besonders leicht und hartnäckig werden Hautstellen ergriffen, welche mit anderen in innigem Kontakt stehen, wie Scrotum und Oberschenkel, Brust und Mamma, Achselhöhle, Hängebauch und Schenkel.

Subjektiv wird über heftiges Jucken geklagt. Die Krankheit ist schwer therapeutisch beeinflussbar und dauert oft über Jahrzehnte. Ihr Wesen besteht, wie Wälsch[5] zweifellos festgestellt hat, in dem gleichzeitigen Auftreten eines Eccema intertrigo und eines Herpes tonsurans. Den Pilz fand Wälsch in keiner Weise von Pilzen anderer trychophytischer Lokalisation verschieden, er zeigte aber entsprechend dem eigenartigen Terrain dem er entstammte gewisse Eigentümlichkeiten. Er bildete nach einer Woche einen flachen Rasen mit zentraler Erhebung und graurosa Bestaubung, die übrigen Teile des Rasens zeigten grünlich gelbe Verfärbung u. s. w.

Diagnose.

Die Verwechslung mit gewöhnlichem Genitalekzem ist häufig. Bei Ekzem ist der Uebergang in die gesunde Haut diffuser, bei Marginalekzem scharf und durch den steilabfallenden Rand charakterisiert. Die zentralen Rezidive fehlen bei Ekzem, ebenso die starke Hautverdickung. Bei Zuhilfenahme des Mikroskops ist die Entscheidung leicht, die Pilze sind massenhaft vorhanden. Gegen Verwechslung mit Erythrasma schützt gleichfalls das Mikroskop.

Litteratur.

[1] v. Bärensprung, Charitéannalen, VI. Jahrg., 1855, S. 150. — [2] Devergie, Traité Pratique des Maladies de la peau. Paris 1854. — [3] Hebra, Handbuch der speziellen Path. u. Ther. v. Virchow, Bd. 3, 1860. — [4] Spiegler, Histologische Studien über das Eccema marginatum. Arch. XXXVIII, 1897. — [5] Wälsch, Ueber die Mannigfaltigkeit u. s. w., s. oben, 1896.

2. Tinea imbricata. Pita. Tokelau. Samoa disease.

Wir haben diese Affektion schon S. 570 erwähnt. Beschrieben wurde sie zuerst von Patrik Manson[2]. Charakteristisch sind Ringe besonders auf dem Rücken, der Brust, dem Bauch und den Schultern, »deren schwache Krümmung auf ein weit entferntes Centrum hindeuten und deren Schuppen dachziegelförmig übereinanderliegen«. Die unter diesen Schuppen gelegene Haut ist heller gefärbt, als die zwischen den Herden. Die Krankheit befällt den ganzen Körper mit Ausnahme des behaarten Kopfes, überhaupt werden Haare im Gegensatz zu Trichophytie nicht befallen. Sie kommt sehr häufig auf den Inseln des Malayischen Archipels zur Beobachtung. Es finden sich aber auch ähnliche Affektionen bei Greisen (Sabouraud) in Europa. Nach Koch[1] ist diese Erkrankung auf den Südseeinseln außerordentlich häufig, manchmal sind fast alle Bewohner eines Dorfes ergriffen.

Die Pilze sind nach Sabouraud[3] in den Schuppen sehr zahlreich und von Trichophytiepilzen nicht zu unterscheiden. Gewebsschnitte aus der Unnaschen Sammlung zeigten mir massenhaft Fäden mit Zerfall

in rechteckige Sporen, die Schnitte durch Agarkulturen desselben Ursprungs lassen Pilzelemente erkennen, die den Ektosporen nach zu urteilen zu den großporigen Trichophytieen gehören, von den aspergillusähnlichen Fruktifikationen TRIBONDEAUS habe ich nichts gefunden.

Litteratur.

[1] KOCH, Framboesia tropica und Tinea imbricata, Archiv, 1902. — [2] PATRIK MANSON, Notes on Tinea imbricata, an Undescribed Spec. of Body Ringworm. 1884. — [3] SABOURAUD, Pratique dermatologique. Besnier u. s. w., 1901, t. I, p. 759.

Trichophytie der Mundschleimhaut.

Einen primären Fall dieser Art hat ALESSANDRO GILETTI[2] (1895) bei einem 24jährigen Advokaten aus Turin beobachtet. Harter Gaumen, Innenseiten der Backen und ein Teil der Unterlippe war befallen. Heilung trat nach längerer Zeit ein. Uebergreifen der Erkrankung auf die Mundschleimhaut von Gesichtsherden her hat STERN[4] zweimal gesehen und beschrieben. Im einen Fall ließ sich die direkte streifenförmige Fortsetzung von einem Kinnring bis zum Frenulum verfolgen, im anderen ging die Affektion auch vom Kinn aus und setzte sich auf die Wangenschleimhaut fort. Ringform im ersten, mit Bläschen besetzte Platte im zweiten Falle. Pilzelemente waren nur spärlich vorhanden.

Herpes tonsurans pemphigodes und ekzemartige Formen.

Man hat bei Impetigo contagiosa vielfach von Fadenpilzbefunden berichtet. Es ist möglich, dass es sich in solchen Fällen um Trichophytia vesiculosa gehandelt hat, die dem Impetigo gleiche Affektionen verursachen kann. Die Beschwerden sind aber beträchtlicher, als bei Impetigo und die Blasen größer, ja sie können sogar an Pemphigus erinnern. In solchen Fällen ist die Haut ödematös und es besteht beim Ausbruch des Exanthems Fieber.

Auch ekzemartige Erkrankungen werden durch den Pilz des Trichophyton tonsurans verursacht. So beobachtete HEBRA[3] eine derartige Dermatomykose bei jungen, blutarmen Mädchen mit Lokalisation auf beiden Seiten des Halses, den Kniekehlen und Ellenbogen. Auch UNNA hat eine hierher gehörige Form im Eppendorfer Krankenhaus beobachtet und beschrieben. Es werden Kontaktflächen befallen, besonders Inguinal- und Achselgegend. Es kommen Herde von der Ausdehnung zweier Flachhände vor. Die Affektion breitet sich im Gegensatz zu Eccema marginatum rasch aus und zeigt keinen scharfen Rand. Der gezüchtete Pilz ist der Beschreibung nach ein favusähnlicher Trichophyt. Dass seborrhoïsches Ekzem unter Umständen nicht von Trichophytia corporis zu unterscheiden sein kann, ist schon oben bemerkt. In einem Abszess endlich haben AUCHÉ & LE DANTEC[1] (1894) einen Pilz gefunden, der zu den Bothrytisarten gezählt werden muss.

Litteratur.

[1] AUCHÉ & LE DANTEC, Nouvelle mucédinée pyogène, parasite de l'homme. Archives de médecine expérimentale, 1894. — [2] GILETTI, Tricofitiasi Primitiva della Mucosa Boccale. Torino, 1895. — [3] v. HEBRA, H., Ueber eine eigentümliche bisher noch nicht beschriebene Dermatomycose. Wien. med. Blätter, Nr. 39 u. 40, 1881. — [4] STERN, Ueber einige bisher noch nicht beschriebene Formen von Herpes tonsurans. Festschrift, Bd. II. 1896.

Trichophytie der Tiere.

Wie wir schon mehrfach betont haben, besitzt die Trichophytiekrankheit der Tiere ein besonderes hygienisches Interesse, weil sie die Hauptquelle der Ansteckung für den Menschen darstellt; dieses Interesse steht im Vordergrund, während das wirtschaftliche wegen der relativen Ungefährlichkeit der Krankheit für Tiere erst in zweiter Linie kommt.

Die Trichophytie der Tiere ist eine häufige Krankheit und tritt mitunter in großer Ausbreitung, besonders unter den Rinderherden und Pferdebeständen auf. Dann sind natürlich in solchen Distrikten ausgebreitete Trichophytieerkrankungen unter den Menschen die unausbleibliche Folge. So beobachtete Fehr[4] 1840 zu Andelfingen in der Schweiz, dass der größte Teil der Einwohner eines Dorfes von flechtenkranken Rindern angesteckt wurde, Bazin[1] (1853) sah Trichophytie bei vielen Kavalleristen, die von ihren Pferden infiziert worden waren und 1840 waren nach Papa[7] viele hundert Pferde in Savoyen an einer ansteckenden Flechte krank. Er beobachtete häufige Uebertragungen auf Menschen während dieser Epidemieen.

In den Städten sind es hauptsächlich Katzen und Hunde, welche von Trichophytie befallen werden und ihren Hautausschlag auf Kinder übertragen, die mit ihnen in nähere Berührung kommen, z. B. beim Füttern und Spielen.

Das klinische Bild bei der Trichophytie der Tiere ist nicht minder mannigfaltig als beim Menschen. Es kommen Ringbildung, einzelne kahle Flecke mit und ohne Schuppenbildung, allgemeiner Haarausfall, eiternde oberflächliche und tiefe Formen, Borken und Krustenbildung von sehr verschiedener Ausdehnung und Farbe zur Beobachtung.

Ueber Microsporon canis, tigris und equi haben wir schon gesprochen, es erübrigt noch einige Worte über die bei anderen Tieren auftretenden Trichophytieen zu sagen. Beim Rind entstehen meist am Kopf und Hals, seltener über den Körper verstreut runde, kahle oder Haarstümpfe in geringer Zahl enthaltende Flecke, die sich peripherwärts vergrößern, mit anderen ineinander laufen und sich später bei stark behaarter Haut mit dicken Borken, bei feinbehaarter Haut nur mit Schuppen oder dünnen Auflagerungen bedecken. Die Haare stecken, weil es sich um eiternde Formen handelt, nur lose im Follikel und fallen von selbst aus.

Im Beginn handelt es sich nach Zürn um gruppenweise zusammenstehende Bläschen, die eine schmutzig hellrote oder gelbliche, übelriechende Flüssigkeit absondern. Unter der Borke findet oft Abheilung statt. An anderen Stellen kommt es zu Geschwürbildung mit starker Verdickung der Haut. Das Juckgefühl soll bei den verschiedenen Rassen verschieden stark ausgeprägt sein. Die Dauer der Erkrankung beträgt gewöhnlich wenige Wochen, doch treten bei reizender Behandlung, Scheuern und Reiben, leicht Rezidive in der Peripherie der primären Stellen ein, so dass sich das Leiden sehr in die Länge ziehen kann.

In den Läsionen finden sich großsporige Pilze, die zu den Ektosporen tragenden Trichophytievarietäten gehören.*) Nach Zürn kommen die Pilzfäden sowohl im Haare als auch außerhalb desselben und auch auf der Epidermis vor.

Bei Kälbern habe ich einen favusähnlichen Pilz aus trichophytischen Läsionen gewonnen; hier waren die Oidienketten hauptsächlich um die

---

*) Färbung der ganzen. sehr dicken Tierhaare ist zum Studium nicht zu empfehlen. Entweder nur in Kalilauge untersuchen oder Längsschnitte der in Celloïdin eingebetteten Haare machen und dann färben.

Haarwurzel herum angeordnet. Bei Rindern und Pferden habe ich früher die Pilze auch stets im Haar nachgewiesen. Es wird sich meist um Endoektothrixarten gehandelt haben.

Bei Saugkälbern tritt die Affektion meist in der Umgebung des Mauls auf und wird mit dem Namen Teigmaul oder Maulgrind bezeichnet. Hahn[6] ist es 1861 gelungen, die Pilze des Trichophyton bei dieser Krankheit in den Auflagerungen an den Lippenrändern nachzuweisen.

Bei Pferden finden sich seltener Borken, meist nur Schuppen. Die Herde sind kreisrund und befinden sich auf dem Rücken, auf der Kruppe und in der Flankengegend, seltener am Kopf. Dunkel gefärbte Tiere sollen stärkere Affektionen erwerben als hellgefärbte oder weiße. Bei ihnen werden heftigere Eiterungen und auch dickere Borken bemerkt, die sich im Gegensatz zum Favus nach außen wölben. Nach Abheilung tritt zunächst Kahlheit der ergriffen gewesenen Stellen ein, die aber mit der Zeit verschwindet, im Gegensatz zu Favus, bei dem bleibende Kahlheit entsteht.

Bei Pferden kommt auch eine klinische Form der Trichophytie vor, die mit der Peladoïde der Kinder Aehnlichkeit hat. Le Calvé & Malherbes[3] haben als Erzeuger dieser Krankheit einen Pilz gefunden, den sie der Kleinheit aller Dimensionen wegen als Trichophyton minimum bezeichnen. Bodin, der die Kulturen untersuchte, fand die Pilze mit seinem Microsporon equi, dem Erzeuger des Herpes contagiosus der Füllen identisch.

Beim Hund sind besonders Kopf, Lippen und Pfoten von der Flechte befallen, auch kommen Formen vor, die an Area Celsi erinnern. Als erzeugende Pilze wurden Mikrosporon und echte Trichophytiepilze beschrieben.

Bei Katzen kommen sehr häufig, wenigstens in Hamburg, Trichophytieen zur Beobachtung. Gesicht, Nase und Ohren sind zuerst und am stärksten befallen, dann die Pfoten. Der übrige Körper bleibt meist frei. Ich habe eine flaumige und eine gehirnförmige Varietät aus Katzentrichophytie züchten können. Taf. VI, Fig. 160 und Fig. 169.

Auch bei Kaninchen habe ich im vorigen Winter Trichophytie beobachtet mit Uebertragung auf einen Erwachsenen und ein Kind. Es handelte sich um eine echte Trichophytievarietät.

Bei Schafen soll auch Trichophytie vorkommen unter dem Bilde eines kleienartigen Ausschlages am Halse, an der Brust und den Schultern, ferner bei Schweinen, Ziegen und Geflügel. Eigene Erfahrungen stehen mir hierüber nicht zu Gebote.

Die Prognose der Trichophytiekrankheit bei den Tieren ist günstig zu stellen, indes soll bei der beim Kalbe beschriebenen die Aufnahme der Nahrung erschwert sein und zur Inanition führen können. Oft tritt sonst Spontanheilung ein. Mikrosporiepilze können ein saprophytisches Dasein im Stallboden, der Spreu u. s. w. führen und nach Heilung der Affektion bei Pferden zu Rezidiven Veranlassung geben (le Calvé & Malherbes). Therapeutisch steht die Reinlichkeit oben an. Entfernung der Borken und Schuppen mit Schmierseife, darauf erfolgt Auftragen einer starken Kreolinsalbe, die bei dieser Krankheit Vorzügliches leistet. Weiterhin hat sich Lysol, Naphthol und Teersalbe bewährt. Wichtig ist die Prophylaxe: Die Isolierung der erkrankten von den gesunden Tieren und ihre Abwartung durch anderes Wärterpersonal, Vernichtung des Streumaterials, Desinfektion des Stallbodens mit Kalk u. s. w.

Litteratur.

[1] Bazin, Recherches sur la nature et traitement des teignes, 1853, cit. nach Zürn. — [2] Bodin, Note additionelle sur la forme Oospora du Microsporon

du Cheval. Archives de parasitol., 1899, II, Nr. 4. — [3] Le Calvé & Malherbes, Sur un trichophyt. du cheval à cultures lichenoides. Arch. de Paras., II, p. 218, 1899. Nouvelles recherches sur le trichophyton minimum. Arch. de Paras., II, Nr. 4, 1899, p. 489. — [4] Fehr, 1840, cit. n. Zürn, S. 265. — [5] Friedberger & Fröhner, Pathologie und Therapie der Haustiere, 1900. — [6] Hahn, Jahresbericht der Münchener Tierarzneischule, 1861, S. 26, cit. nach Zürn. — [7] Papa, 1840, cit. nach Zürn, S. 265. — [8] Zürn, Die pflanzlichen Parasiten, 1887.

Prophylaxe.

Die Dermatomykosen sind in hygienischer Beziehung keine unwichtigen Krankheiten. Wenn auch der Favus seiner großen Seltenheit wegen, wenigstens bei uns in Deutschland, kaum der Beachtung der Hygieniker bedarf, da die fortschreitende Kultur am besten für seinen Untergang sorgt, so gilt das doch keineswegs für die Trichophytie. Besonders die Bartflechte bringt ihren Trägern nicht nur große Beschwerden infolge der Schmerzen, nicht nur Sorge wegen der Entstellung, sondern sie schädigt sie auch sozial empfindlich, weil Leute mit dieser Affektion ihre Stellung verlieren, und, solange die Krankheit oder ihre Folgezustände währen, keine Neuanstellung erlangen. Die Trichophytie der Kinderköpfe verdient gleichfalls alle Beachtung. Wenn auch in Deutschland diese Krankheit vorläufig noch selten ist, so kann sich das doch mit einem Schlage ändern, wenn wir die vereinzelten Fälle nicht energisch bekämpfen. Was aus der Krankheit werden kann, zeigen uns die Verhältnisse in London und Paris.

Bei der Prophylaxe sind folgende Punkte zu beachten:

Da wir wissen, dass die Dermatomykosen durch Ansteckung von Mensch zu Mensch oder durch Haustiere oder endlich durch den Kontakt mit leblosen, infizierten Gegenständen acquiriert werden, so haben wir unser Augenmerk auf diese drei Möglichkeiten der Ansteckung zu richten.

1. Die Verbreitung von Mensch zu Mensch kann verhütet werden
   a) durch Absonderung der Erkrankten, durch Ueberwachen der Umgebung der Infizierten und Einschreiten gegen kleine Anfangsherde, die therapeutisch leicht zu beseitigen sind (s. u.).
   b) durch Beaufsichtigung der Schulen, Pensionen, Waisenhäuser u. s. w. und der Barbierstuben.

ad a) Den trichophytiekranken Kindern muss eigentlich der Schulbesuch untersagt werden, so lange die Kopfhaut noch lebensfähige Sporen beherbergt. Diese Maßregel lässt sich aber nur sehr schwer durchführen, da die Kopftrichophytie monatelang zur Heilung bedarf. Wenn man indessen dafür sorgt, dass die Kinder die Haare ganz kurz tragen und der Kopf täglich gewaschen und danach ausgiebig geölt, in der Schule von solchen Kindern auch noch eine Kopfkappe getragen wird, so wird meinen Erfahrungen nach die Krankheit in der Schule nicht weiter verbreitet.

In der Häuslichkeit ist die Isolierung der Kranken von den anderen Kindern meist erfolglos. Gewöhnlich sind schon alle Kinder der Familie angesteckt, wenn der Arzt gerufen wird. Erkranken die Geschwister der Patienten nicht in den ersten 14 Tagen, so pflegen sie meinen Erfahrungen nach überhaupt nicht angesteckt zu werden. Die erwachsenen, männlichen Mitglieder der Familie sind auf die Möglichkeit der Uebertragung der großsporigen Varietäten auf den Bart aufmerksam zu machen. (Verbieten des Küssens, Zusammenschlafens und des Gebrauches gemeinsamer Toilettengegenstände.)

ad b) Die Beaufsichtigung der Schulen hat durch Schulärzte zu geschehen, die der Barbierstuben durch Medizinalbeamte, die mit den einschlägigen Verhältnissen genau vertraut sind. Denn strenge Regulative genügen natürlich nicht, wenn sie nicht streng kontrolliert werden.

Was die Regulative selbst anlangt, so sind nicht nur die beim Rasieren und Frisieren notwendigen Gebrauchsutensilien und Instrumente zu berücksichtigen, sondern sie müssen auch Vorschriften für die Desinfektion der Hand des Barbiers oder Friseurs enthalten, sowie Belehrung über das Wesen der Bartflechte und der Trichophytie überhaupt*).

Bei ausbrechenden größeren Epidemieen in großen Städten sollte für besondere Lokale gesorgt werden (z. B. Sanitätswachen), in denen Bartflechtenkranke rasiert und sachgemäß behandelt werden.

Die Verbreitung der Trichophytie durch Haustiere wird hintangehalten durch öffentliche Belehrung in den Schulen und in Vorträgen über die Gefahren, die das Halten der Haustiere mit sich bringt.

Die Verbreitung durch nicht lebende Gegenstände wird vermieden durch Ordnung in den Garderoben der Schüler. Jedes Kind soll seinen bestimmten Haken für die Kopfbedeckung erhalten, damit Vertauschung derselben nicht vorkommt, in den Badeanstalten sollten die Schwimmhosen und Handtücher nicht mit kaltem Wasser, wie üblich, sondern mit heißem Wasser ausgewaschen werden**), man sollte sich hüten, besonders in südlichen Ländern, neue Wollwäsche anzuziehen, die noch nicht gewaschen ist, oder noch feuchte Wollwäsche. Der Kehricht in Schulen oder Pensionaten u. s. w., in denen kopftrichophytiekranke Kinder verkehren, sollte verbrannt werden, endlich muss der Stallboden aus Ställen, in denen trichophytiekranke Tiere gestanden haben, umgegraben und mit wirksamen pulverförmigen Desinfektionsmitteln, Karbolkalk, ungelöschtem Kalk u. s. w. vermengt werden.

Zu diesen allgemeinen Punkten, welche bei einer rationellen Prophylaxe hauptsächlich zu berücksichtigen sind, gehört selbstverständlich auch eine energisch durchgeführte wirksame Therapie. Je schneller ein dermatomykosenkrankes Individuum geheilt wird, um so weniger findet es Gelegenheit auf andere Individuen seine infektiösen Pilzsporen zu verstreuen. Indessen ist gerade diese Anforderung der Prophylaxe bei den hier allein in Frage kommenden Dermatomykosen, der Kopf- und Barttrichophytie, schwer zu erfüllen, da die Krankheitserreger wegen ihres Sitzes in den tiefen Schichten der Haut für wirksame, pilztötende Mittel nur sehr schwer zugänglich sind. Rezidive kommen bei jeder Therapie nicht nur vor, sondern bilden sogar die Regel. Es ist daher begreiflich, dass die verschiedensten therapeutischen Methoden geprüft und empfohlen wurden, so dass das Gebiet der Therapie der Dermatomykosen ein recht weites geworden ist. Da es nun nicht im Plane dieses Handbuches liegt speziell Therapeutisches zu berücksichtigen, so

---

*) Empfehlenswert ist das Hamburger Regulativ: »Vorsichtsmaßregeln gegen die Verbreitung ansteckender Krankheiten durch Barbiere und Friseure«. Bekanntmachung im Hamb. Amtsbl., 21./10. 1900, beachtenswert auch die Vorsichtsmaßregeln, wie sie Joseph in Nobiling-Jankaus Handbuch der Prophylaxe S. 176ff. giebt. Genaue Besprechung technischer Desinfektionsverfahren findet man in der »Zusammenfassenden Uebersicht«: Die Desinfektion im Barbier- und Friseurgewerbe. Centr. f. Bakt., 31. Bd., Nr. 15. Referate 1902.

**) Ich beobachtete vor Jahren in Helgoland eine sichere Uebertragung von Herpes tonsurans durch eine Schwimmhose.

muss des näheren auf die Handbücher über Hautkrankheiten verwiesen werden. Nur einzelne allgemeine, aber leitende therapeutische Gesichtspunkte seien hier im Interesse der Vollständigkeit der Prophylaxe erwähnt.

Zunächst ist es wichtig, zu wissen, dass alle auf der unbehaarten Haut auftretenden Favus oder Trichophytieplaques sehr leicht zu beseitigen sind, dass aber diese Affektionen auf behaarten Stellen überaus hartnäckige Erkrankungen darstellen. Es genügt deshalb für Favus und Trichophytie der unbehaarten Haut, neben der nötigen Reinlichkeit, Mittel in Anwendung zu ziehen, welche eine Abstoßung der Hornschicht bewirken, wie Schmierseife, Jodtinktur, der von A. Philippson[15] bei Furunkulose empfohlene sehr wirksame 2proz. Salicylspiritus und Chrysarobin. Gegen Favus und Trichophytie des behaarten Kopfes steht die vorbereitende Reinigung des Kopfes und die systematisch durchgeführte Epilierung des erkrankten Bezirkes obenan. Erst in zweiter Linie kommen pilztötende Mittel in Betracht. Die Epilierung wird jetzt fast allgemein mit Pinzetten vorgenommen, in früherer Zeit aber war bei Favus die Pechkappe als Enthaarungsmittel beliebt und allgemein gebräuchlich, auch heute wird sie in Italien und Frankreich mitunter noch gebraucht, man wählt aber einzelne Pflasterstreifen, die man nach dem Festkleben in der Richtung der Haare herunter zieht*). Ueberhaupt ist man davon abgekommen, größere Gebiete auf einmal zu enthaaren, begnügt sich lieber mit kleineren und macht zwischen den einzelnen Operationen Pausen, in denen man abwechselnd pilztötende nnd die Entzündung bekämpfende Mittel anwendet. Von weiteren Methoden wäre die Anwendung der schwefeligen Säure in Gasform (Schuster) und der Gebrauch des Leiterschen Helms (Welander[24]) mit Durchleitung von 52—55° C. heißen Wasssers zu erwähnen, endlich die in neuerer Zeit mit gutem Erfolg geübte Röntgenbehandlung. Bei der Trichophytie des kindlichen Kopfes ist es sehr wichtig, die Haare auch bei Mädchen ganz kurz zu schneiden, um keine Herde zu übersehen. Kleinere Plaques pinselt man nach der Epilierung mit Jodtinktur, größere wäscht man mit 2proz Formalinlösung, reibt sie mit Naphtolsalben ein u. s. w. Die Hauptsache bei allen Behandlungsarten ist und bleibt die energische Durchführung der einmal gewählten Methode, solange sich noch Haare oder Schuppen beim Kulturverfahren als pilzhaltig erweisen. Bei den oberflächlichen Formen der Barttrichophytieen genügen oft Einpinselungen von 1proz. Sublimatlösung, um die Herde zu beschränken und zur Ausheilung zu bringen. Die tieferen Formen werden wie das Kerion des kindlichen Kopfes mit feuchten warmen Umschlägen und Epilation behandelt. Tiefe Infiltrationen und sehr schmerzhafte Knoten werden am schnellsten und einfachsten chirurgisch beseitigt. Trichophytia disseminata weicht schnell einer energischen Schmierseifenanwendung, gegen das sehr hartnäckige Eccema marginatum sind die stark reduzierenden Mittel, wie Pyrogallol, Teer und Chrysarobin neben der Anwendung der Schmierseife am Platze.

Literatur s. Seite 624.

---

* Am besten in Chloroformnarkose anzuwenden. Es sind schon sehr üble Zufälle bei der Kappenbehandlung vorgekommen, sogar über Todesfälle wurde berichtet.

Saprophytieen.

Die Saprophytieen unterscheiden sich dadurch von den echten parasitären Dermatomykosen, dass ihre Erzeuger nur auf den alleroberflächlichsten Schichten der Haut vegetieren und weder in die tieferen Lagen derselben eindringen, noch die Haut oder die Haare in irgend erheblicher Weise pathologisch verändern können (Unna). Obgleich die pflanzlichen Elemente bei den Saphrophytieen in viel größerer Menge in den befallenen Hautpartieen vorkommen, als bei den echten parasitären Affektionen, und man deshalb meinen möchte, sie besäßen eine erheblich größere Kontagiosität, so ist doch gerade das Gegenteil der Fall. Die Saprophytieen befallen nur ganz bestimmt disponierte Personen und es gehört geradezu zu den großen Ausnahmen, wenn sie einmal in evidenter Weise auf andere Individuen übertragen werden. Aber ebenso schwer, wie die Uebertragung erfolgt, gelingt es auch, die Träger dieser Saprophytieen von ihnen zu befreien, was um so merkwürdiger erscheinen muss, als man bei dem überaus lockeren Sitz der Pilze in den Abfallsprodukten der Oberhaut ein so dauerhaftes und hartnäckiges Festhalten an diesem Nährboden und eine so üppige unausgesetzte Vermehrung gar nicht für möglich halten sollte. Wenn somit auch die Saprophytieen irgend welcher hygienischen Bedeutung entbehren und ein mehr individual-pathologisches Interesse besitzen, so ist doch ihr Studium, besonders wegen der merkwürdigen Disposition einzelner Individuen und einer ganz bestimmten Gewebsgruppe, ungemein interessant.

Pityriasis versicolor.

Definition.

Diese Saprophytie der Haut befällt mit Vorliebe Brust, Bauch und Rücken, Achselhöhle und Gelenkbeugen, seltener Hals und Arme, ausnahmsweise auch das Gesicht, ganz selten Flachhände und Fußsohlen und repräsentiert sich durch milchkaffeeartig gefärbte, rötliche oder mehr dunkelbraune, meist verstreute, aber auch konfluierende, kaum erhabene, leicht abkratzbare Flecken mit feiner Lamellen- oder Schuppenbildung. Es kommen auch Ringbildungen vor, die an Herpes tonsurans erinnern (Unna[14]).

Häufigkeit und Verbreitung.

Trotz ihrer geringen Kontagiosität ist sie die häufigste aller Dermatomykosen und über die ganze Erde verbreitet, kommt aber in südlichen Gegenden häufiger zur Beobachtung als in nördlich gelegenen.

Disposition.

Menschen mit zarter Haut und Neigung stark zu schwitzen werden besonders häufig von Pityriasis versicolor befallen, und gewiss nur aus diesem Grunde findet man sie so häufig bei Phthisikern. Weiber acquirieren sie etwas häufiger als Männer, wohl auch wegen der zarteren Haut. Die mittleren Lebensjahre sind am meisten disponiert, während Kinder und Greise selten ergriffen werden, indes behauptet Ilia Matakieff[8] Pityriasis häufig bei Greisen beobachtet zu haben.

Ansteckungsquellen.

Als Ansteckungsquelle kommt kaum der befallene Mensch in Betracht. Die bekannte Thatsache, dass sich Ehegatten, von denen der eine Teil Pityriasis versicolor hat, mit gemeinsamer Lagerstätte nicht anstecken und dass absichtliche Uebertragungsversuche fast stets scheitern, sprechen dagegen. Wahrscheinlich ist anzunehmen, dass die Sporen des Pilzes allgemein verbreitet sind, etwa so, wie die Soorkonidien und wie diese nur dort Fuß fassen, wo die gegebenen Verhältnisse für sie günstig sind.

Geschichtliches.

Vor der Erforschung der Aetiologie der Pityriasis versicolor wurden unter diesem Namen eine ganze Reihe anderer Affektionen mit einbegriffen wie Leberflecke, Chloasma, Vitiligo, Ephélides lenticellaires u. s. w. 1846 machte die Entdeckung des Erregers durch Eichstett[3] dieser Konfusion ein Ende. Robin nannte den Pilz Microsporon furfur. Die ersten Impfversuche mit positivem Resultate machte Köbner 1866 an sich und Kaninchen, nachdem viele Uebertragungsversuche (1864) erfolglos geblieben waren. Hallier bezeichnete den Pilz als die Achorionform des Aspergillus.

Im Jahre 1886 erschien eine Arbeit von Duguet & Héricourt[2], die, bis ihre baldige und gründliche Widerlegung durch Cavagnis[1] (1886) erfolgte, ziemliches Aufsehen machte. Die beiden Forscher glaubten in dem Microsporon furfur den echten Erzeuger der Tuberkulose vor sich zu haben, fanden seine charakteristischen Pilzelemente im Sputum früher als die Tuberkelbazillen und erzielten bei Kaninchen durch Einspritzung der „Reinkulturen" dieses Pilzes Tuberkulose. Das häufige oben erwähnte Vorkommen von Pityriasis versicolor bei Phthisikern hat zu der ganzen Arbeit und auch zu den irrtümlichen Schlüssen Veranlassung gegeben: Das Sputum von pityriatischen Phthisikern kann natürlich ebenso gut einmal Microsporonfurfurpartikel enthalten, wie die Haut derselben eingetrocknete Sputumteilchen mit Bazillen.

Mit der Kultur des Pilzes haben sich viele Forscher beschäftigt, aber erst in der allerneuesten Zeit sind wirkliche Reinkulturen gelungen. Die Kulturen früherer Experimentatoren halten einer ernsthaften Kritik nicht Stand.

Der erste, der sich mit der Züchtung befasste, war wieder Grawitz (1876). Ihm gelang es die Sporen in saurer Fleischextraktbouillon zum Wachstum zu bringen. Nach ihm war es v. Sehlen[11] (1890), der auf einem Nährboden, der den Verhältnissen der Haut angepasst war, über dessen Zusammensetzung aber der leider bald darauf verstorbene Forscher keine Angaben gemacht hat, aus den Schuppen von mehreren Fällen von Pityriasis versicolor eine bestimmte Schimmelpilzart züchten konnte. Da dieser Pilz nicht mit dem jetzt sicher gezüchteteten Mikrosporon übereinstimmt und auch v. Sehlen nicht wagte ihn mit Pityriasis versicolor zu identifizieren, so unterlassen wir seine Beschreibung. Dagegen scheinen die im Jahre 1892 von Kotljar[4] unternommenen Züchtungsversuche von Erfolg gewesen zu sein. Unter Anwendung des Plattenverfahrens gelang es ihm aus 3 Fällen von Pityriasis versicolor einen Pilz zu züchten, den er einmal erfolgreich auf die rasierte Haut des Kaninchens übertragen konnte. Im Gegensatz zu dem v. Sehlenschen verflüssigte er die Gelatine nicht, wuchs gleichmäßig gut auf allen Nährböden und bildete beim Eintrocknen einen weißlichen Ueberzug,

der aus Sporen bestand. Die Hyphen des Mycels bilden keine Anastomosen, sind sehr fein ($^1/_4$—$^3/_4\,\mu$—$1\,\mu$) und zeigen erst nach Behandlung mit Chlorzinkjod Gliederung. Konidienzerfall nach Art des Oidium. Kotljar benennt deshalb den Pilz Oidium minimum. Die Kulturen zeigen eine eigentümliche Mannigfaltigkeit der Farbe auf Kartoffeln, gelbliche, orangerote, braune, schwarze und grünliche Nuancen.

Eine Bestätigung der Angaben Kotljars erfolgte nicht, dagegen hat die Arbeit Spietschkas [13], die sich gleichfalls mit der Kultur des Microsporon furfur befasste, volle Bestätigung erhalten.

Aus dieser sehr sorgfältigen Arbeit wäre folgendes hervorzuheben. Das gewöhnliche Kràlsche Plattenverfahren mit Agar giebt negative Resultate. Dagegen gaben Harnagarplatten (1:10) mit Kràls Methode bestimmte, scheinbar aus großen Kokken bestehende grobgranulierte Kolonieen, die aus den Schuppenlagern förmlich herauswuchsen. Auf dem Objektträger gelang es Spietschka unter Zuhilfenahme des erwärmbaren Objekttisches das Herauswachsen derartiger grob granulierter Herde direkt aus den Konidienhaufen der Schuppen zu beobachten. Die Kolonieen wuchsen nur 2 Tage üppig und stellten dann ihr Wachstum ein. Die Weiterentwicklung wurde in Kràlschen Plattendosen verfolgt. Das Wachstum der nach 24 Stunden noch kaum sichtbaren, bei durchfallendem Licht gelbbraunen, bei auffallendem weißen, Kolonieen ist ein äußerst langsames aber nicht gleichmäßiges, so zwar, dass man langsam wachsende und schneller sich entwickelnde Kolonieen unterscheiden kann, Eigenschaften die auf weitere Generationen vererbt werden. Auf Kartoffeln ist das Wachstum sehr charakteristisch. Bei den schnell wachsenden Kolonieen entwickeln sich schon nach 3—4 Tagen weißliche, schleimige Häufchen, welche im Laufe von 3—4 Wochen die ganze Kartoffelscheibe überziehen. Aeltere Kulturen sind mattgrau, bräunlich oder violett gefärbt. Auf Eiweiß findet ähnliches Wachstum statt, Farbennuance schwarzbraun. Gelatine wurde nicht verflüssigt.

Mikroskopisch erscheinen die Kolonieen durchweg sehr grob granuliert, manchmal sieht man die Granula in Form einer ganz kleinen Perlschnur angeordnet, manchmal am Rand einen wirklichen Faden. Nach Abspülung mit Wasser erkennt man die Fäden deutlicher, sie sind manchmal nur wenig größer wie die Granula, mitunter aber auch sehr lang.

In einem Falle von 7 Versuchen gelang eine Uebertragung der Reinkulturen auf den Menschen. Gleich die anfänglichen Erscheinungen nach der Impfung waren sehr heftig. Nach 9 Tagen heilte die Impfstelle, es blieb aber braune Verfärbung und Schuppung zurück und die Schuppen enthielten massenhaft die Elemente des Microsporon furfur.

Es ist merkwürdig, dass Sabouraud, der sich natürlich auch mit Züchtung der Pityriasis beschäftigt hat (Pratique dermatologique 1900), diese nicht gelungen ist. Noch merkwürdiger aber muss es erscheinen, dass er mit völliger Ignorierung der Spietschkaschen positiven Resultate einfach den Satz aufstellt, die Züchtung des Pilzes sei bis jetzt nicht geglückt.

Auch Vuillemin [15] und Matakieff [8] (1899) hatten nur über negative Resultate betreffs der Züchtung zu berichten in anderer Beziehung aber bieten diese Arbeiten manches Bemerkenswerte und Neue. Ich hebe daraus hervor, dass die Globuli, nachdem sie auf Stärke behufs Züchtung gebracht wurden, in ihrem Inneren blaue Granula erkennen ließen, ebenso färbten sich ganze Fäden blau. Pityriasis-versicolor-Patienten mit

Stärkemehl an den affizierten Stellen gepudert, hatten gleiche Verhältnisse bei den Pilzen in der Läsion ergeben. Dieses Verhalten hatte auf die Stärke als Nährboden aufmerksam gemacht. Ein Wachstum wurde aber nicht konstatiert. Sehr interessant ist auch die neue Beobachtung, dass die Globuli von bogigen Rippen umgeben sind, welche von einem Pol zum andern laufen und welche sich an den größeren Elementen in ein Halsband von knotigen Bildungen auflösen. Ferner sind als wichtig die Beobachtungen hervorzuheben, dass Greise, entgegengesetzt älteren Ansichten, recht häufig von der Pityriasis versicolor befallen zu werden scheinen und dass in einigen Fällen die Pityr. sich als wirklich kontagiös erwies. Vuillemin nennt den Pilz wegen der Rippenbildung Malassezzia furfur. Die Matzenauersche[9] Arbeit (1901) »Zur Bakteriologie der Pityriasis versicolor« erbrachte dagegen eine völlige Bestätigung der Spietschikaschen Experimente. Schon vor zwei Jahren war ihm die Kultur nach Spietschikascher Methode gelungen. Da aber die Möglichkeit der Kultivierung in neueren Arbeiten (s. oben) in Abrede gestellt wurde, so sah sich Matzenauer zur Veröffentlichung seiner Resultate veranlasst, um die Angaben Spietschikas durch seine übereinstimmenden Beobachtungen zu bekräftigen.

Die Schuppenentnahme erfolgte nach gründlicher Reinigung und nachfolgender Desinfektion der Läsion mit Sublimat (Abspülung mit Wasser und Betupfen mit Aether-Alkohol). Verreibung der Schuppen und Beschicken der Agarplatten mit dem feinen Pulver durch Aufstreichen. Als Nährboden kamen zur Verwendung: Epiderminagar von Finger, Zucker-Glycerin-Peptonagar; Harnagar wurde merkwürdiger Weise nicht benutzt, obgleich gerade dieser Spietschika die positiven Resultate ergeben hatte. Von vielen Hundert Platten wurde nur auf 2 eine Kultur von Mikrosporon erzielt, und zwar deshalb nur so wenig, weil, wie ich später durch meine »in situ-Methode« nachweisen konnte, die meisten von den Pilzelementen, welche man in den Schuppen wahrnimmt und welche sehr lebenskräftig *scheinen*, sich für unsere Züchtungsmethode als tot und deshalb unzugänglich erweisen. Die Kolonieen wuchsen langsam und erreichten in 3 Tagen etwa Stecknadelkopfgröße; sie wuchsen sowohl bei Brut- als auch bei Zimmertemperatur. Kolonieen waren nur auf neutralen Haut-Agarplatten aufgegangen, wuchsen dann aber auf allen anderen gebräuchlichen Nährböden gut weiter.

Die Kulturen treten über das Niveau des Agar beträchtlich hervor, liegen einzeln, sind trocken, höckerig, an der Basis gelbbraun und mehr succulent glänzend, an der Kuppe weißlich und ganz trocken und in der Mitte napfförmig. Auf besonders feuchtem Agar laufen die Kolonieen zusammen. Gelatine wird im (Gegensatz zu Spietschika) vom Pilz verflüssigt. Wachstum auf Kartoffeln zeigt dagegen wieder Aehnlichkeit mit dem Spietschikaschen Pilze.

Die Kolonieen bestehen der Hauptmasse nach aus außerordentlich zahlreichen Sporen und aus einem gering entwickelten Mycelgeflecht. Die feuchten Kolonieen, die rasch wachsen, umgekehrt aus einem dichtem Filz langer Fäden und aus einer geringen Menge Sporen. Einreibungen von Kulturen in die Haut hatten einmal Erfolg. 3 Monate nach der Impfung bemerkte Matzenauer, der sich selbst geimpft hatte, im Bade in der Ellbogenbeuge und sonst nirgends am ganzen Körper kleine naevus- oder lentiginesartige Flecke von wenig abschilfernder Pityriasis versi-

color. Aus allen diesen Arbeiten ersehen wir, dass die Züchtung des Pilzes große Schwierigkeiten bietet, dass er sich, nachdem die erste Züchtung einmal gelungen ist, leicht weiter fortzüchten lässt, dass der Pilz polymorph ist und die Uebertragung desselben auf Menschen und Tiere nur selten und erst nach längerer Inkubationsdauer zu gelingen scheint.

Die Pityriasis versicolor in klinischer Hinsicht.

Die S. 647 beschriebenen ausgebildeten Flecken treten im Beginn punktförmig auf und breiten sich nur sehr langsam aus. Die Farbe ist bei Weißen milchkaffeefarbig bis braun, bei Negern heller als die Umgebung, bei der gelben Rasse fehlt eine besondere Färbung, nur die Schuppung tritt hervor. Die Effloreszenzen sind nicht erhaben, nur bei starkem Schwitzen erscheinen sie etwas prominierend (LESSER[6]), sie sind ausgebildet von sehr verschiedener Größe und bilden Figuren, die einem Tropfen Wasser gleichen, der aus mäßiger Höhe auf eine glatte Fläche gefallen ist.

Prädilektionsstelle ist die Brust über dem Sternum, die Affektion kommt aber auch auf allen andern Teilen des Körpers vor. Die von Kleidung bedeckten Teile sind immer stärker als die unbedeckten befallen, wohl weil die letztern häufiger gewaschen werden. Damit kommen wir auf ein Charakteristicum der Flecken, ihre leichte Entfernbarkeit durch den Fingernagel. Es gelingt, wenn man beim Kratzen nur ein wenig aufdrückt, den ganzen Fleck als eine Lamelle abzulösen. Spontane Schuppung fehlt meist vollständig, ist aber ausnahmsweise bei einzelnen Individuen sogar sehr ausgeprägt vorhanden. Beschwerden fehlen, die Flecken werden zuerst vom Patienten gesehen, seltener werden die Träger der Affektion durch den ganz leichten Juckreiz aufmerksam. Unbehandelt haben die Flecken sehr langen Bestand und verschwinden meist erst im höheren Alter von selbst. Im Sommer gehen sie zurück (Schwitzen, Baden), im Winter breiten sie sich aus.

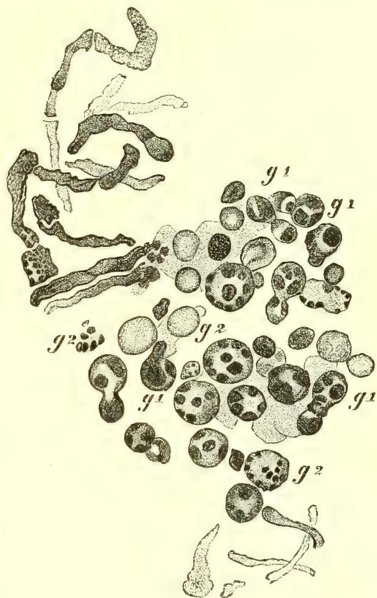


Fig. 52. Pityriasis-versicolor-Elemente auf Hautschuppen, mit ZIELscher Lösung gefärbt. Bei g^1 rippenähnliche Bildungen, g^2 kugelartige Protoplasmahäufungen in Globulis und frei.

Histologie und Morphologie.

Die Anordnung der Pilze in den Hautschuppen ist charakteristisch: Die kurzen dicken gekrümmten Hyphen (7—13 μ lang und 3—4 μ breit) umgeben die mächtigen Sporenhaufen, welche aus groben, doppelt konturierten (4—7 μ) runden Einzelsporen, selten aus Sporenverbänden bestehen (Fig. 52).

Wenn man die Sporen färbt, so erhält man über die von VUILLEMIN & MATAKIEFF näher studierten Verhältnisse Aufschluss. Man bemerkt

mit ZIELscher Lösung stark gefärbte Globuli (Fig. $52 g_1$) im Innern der Sporen, die wahrscheinlich innen an der Membran anliegen, nicht, wie VUILLEMIN & MATAKIEFF meinen, auf der Membran; das übrige Protoplasma in der Spore, das nicht oder schwach gefärbt ist, repräsentiert sich dann in Scheinlinien, die von einem Pol zum anderen laufen. Häufig bemerkt man, dass diese Globuli in viele einzelne kleine Körner zerfallen (Fig. $52 g_2$). Diese Körperchen kommen auch frei vor. Ueber das Wesen dieser Körper erlaube ich mir kein Urteil. In den Kulturen sind sie nicht anzutreffen, die neuproduzierten Sporen zeichnen sich vielmehr durch eine Protoplasmakugel im Innern aus, die schön bläulichen Glanz besitzt (Fig. 53).

SABOURAUD behauptet, dass die Sporen wie in Zoogloeaform ohne Stielchen nebeneinander liegen, hingegen WOLFF[17], dass diese Sporenhaufen, wie Mikrophotographieen zeigen, aus einzelnen deutlich von Hyphen getragenen Sporen zusammengesetzt sind. Die an den Sporen häufig vorkommenden Stielchen sind meines Erachtens nach nichts weiter als die erste Anlage des Keimschlauchs.

Der Pilz sitzt in den Abfallsprodukten der Oberhaut und reicht nie weiter abwärts als bis zur Grenze der basalen Hornschicht; unter seinem Einfluss schwillt die mittlere und oberflächliche Hornschicht etwas an und wird von der basalen gelockert, wodurch die Lamellenbildung sich erklärt. Pathologische Veränderungen der Gewebe fehlen (UNNA). Im Gegensatz zu UNNA[14] fand WÄLSCH[16] unter den dichtesten Pilzanhäufungen leichte Hyperämie der oberflächlichen Kapillaren, sowie geringfügige Exsudation um dieselben und die in die Papille aufsteigenden Gefäßschlingen.

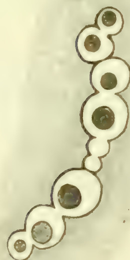


Fig. 53. Sprossverband von Pityriasis versicolor auf Kartoffeln gezüchtet. ZEISS 1/12, Oc. 4.

Die Entwicklung des Pilzes in der Kultur erfolgt meinen Untersuchungen zufolge zunächst durch sprossungsähnliche Vorgänge (Taf. VII, Fig. 189 und 190). Die Konidien schnüren, nachdem eine Ausstülpung der Membran entstanden und diese neue Knospe gewachsen ist, diese beinahe ab, dann wiederholt sich der Vorgang. Manchmal entstehen aber nur ganz kurze Knospen, so dass ein merkwürdiges Bild (Fig. 53) zustande kommt.

Neben dieser langsam vor sich gehenden Sprossung, die besonders auf der Kartoffel statt hat, kommt es auf anderen Nährböden auch zu echter verzweigter Mycelbildung mit Septen, seitlicher Knospenabschnürung und Mycelzerfall.

Microsporon furfur wächst auf allen Nährböden, schwierig ist es nur die Anfangskultur zu gewinnen, da nur sehr wenig Konidien für unsere Nährböden sich als lebenskräftig erweisen.

Die Kulturen zeigen die von MATZENAUER angegebenen Merkmale.

Diagnose.

Dieselbe ist leicht und es werden bei der ungemeinen Leichtigkeit des Nachweises der Pilzelemente in der Haut (Wasser- und offiz. Kalilauge als Zusatz zu den Schuppen genügt) und ihrer charakteristischen Anordnung niemals Verwechslungen vorkommen. Ohne Anwendung des Mikroskops sind solche mit Intertrigo, Erythrasma, makulösem Syphilid, Pityriasis rosea und allen Erkrankungen, die diesen ähnlich sind,

Pigmentanomalieen bei Diabetes u. s. w., Pigmentresten nach Entzündungen oder Vesikatorien u. s. w. möglich.

Therapeutisch kommen alle Mittel in Betracht, welche eine Abstoßung der Hornschicht hervorrufen, dann die reduzierenden Milte

Litteratur.

[1] Cavagnis, Contributo sperimentale alla dottrina della ereditarietà della tuberculosi e sulla eziologia della tuberculosi. Atti del R. Instit. Venet. d. Scienze, T. III, IV, V, ser. 6, 1885 et 1886. — [2] Duguet & Héricourt, Sur la nature mycosique de la tuberculose et sur l'évolution bacillaire du Microsporon furfur, son champignon pathogène. Le progrès méd. 8./V. 1886. — [3] Eichstedt, Pityriasis versicolor Frorieps Notizen, 1846. — [4] Kotljar, Morphologie des Microsporon furfur. Russ. Wratsch., 1892, Nr. 42, 43. Nach dem Refer. aus dem Archiv, Bd. XXVI, S. 312 und Baumgarten, Jahresb., 1892, S. 406. — [5] Köbner, Klinische und experimentelle Mitteil. aus der Derm. u. Syphil. — Ders., Jahresb. d. Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur, 1866, S. 181. — [6] Lesser, Lehrbuch der Hautkrankheiten. — [7] Leistikow, Therapie der Hautkrankheiten, Hamburg 1897. — [8] Matakieff Ilia, Le Pityriasis versicolor et son parasite, Nancy 1899. — [9] Matzenauer, Archiv, Bd. LVI, S. 165, 1901. — [10] Sabouraud, Pratique dermatologique, 1900. — [11] v. Sehlen, Ueber die Züchtung von Pityriasis versicolor mit Demonstrationen. Tagebl. der 62. Naturf.-Vers. Heidelberg, S. 600, 1890. — [12] Smith, Ein seltener Fall von Pityriasis versicolor, cit. nach Monatsh., 1897, Bd. XXV. — [13] Spietschka, Untersuchungen über das Microsporon furfur, Archiv 1896, Bd. XXXVII. — [14] Unna, Histopathologie: Saprophyticeen. — Eine ringförmige Varietät von Pityriasis versicolor. Mycolog. Beiträge, Hamburg. — [15] Vuillemin, Les caractères spécifiques du champignon du pityriasis versicolor. (Malassezia furfur.) Comptes rendus, Nr. 17, 1899. — [16] Wälsch, Weitere Mitteilungen zur Pathologie der Hyphomykosen. Anatomie der Pityr. versicolor. 1896. — [17] Wolff, Pityriasis versicolor. Encyclopaedie von Lesser, 1900.

Erythrasma.

Die Stellung des Erythrasma als besondere Dermatomykose ist noch nicht sichergestellt, wenn auch die Arbeiten von Balzer & Dubreuilh[3], Weyl, Köbner und Riehl[10] es wahrscheinlich machen, dass sie eine durch einen spezifischen Pilz erzeugte Affektion darstellt.

Es handelt sich um eine scharf begrenzte, blassrot bis braune, schuppende Hautfläche, die an solchen Körperstellen vorkommt, an denen sich zwei Hautflächen beständig unmittelbar berühren, so an den Oberschenkeln, wo das Scrotum oder die Labien anliegen, in der Achselhöhle, unter den Brüsten und dem Bauch fetter Personen.

Männer werden häufiger als Frauen befallen, die späteren Lebensjahre sind mehr disponiert, als die früheren und die Affektion ist gleichmäßig über die Erde verbreitet.

Die Kontagiosität verhält sich so, wie wir sie bei Pityriasis versicolor kennen gelernt haben.

Geschichtliches.

Burchart sah 1859 zuerst einen Pilz bei dieser Hautanomalie und beschrieb ihn als einen aus feinen unverzweigten und ungegliederten Mycelien und Körnern bestehenden Hyphomyceten. v. Bärensprung[1] (1860) bestätigte den Befund und beschrieb die Affektion klinisch, Simon[13] (1875) stellte den Pilz zwischen Pityriasis versicolor und Herpes tonsurans. Hebra[8] (1860) hielt das Erythrasma mit dem von ihm entdecktem Eccema marginatum identisch, welcher Ansicht Köbner (1866) entgegentrat, der durch resultatvolle Impfung auf den Vorderarm eines Mediciners den Beweis für die selbständige und kontagiöse Natur des Leidens zu erbringen versuchte. Balzer[2] bezeichnet Erythrasma als häufig und

beschreibt den Pilz etwas anders als Burchhart und Bärensprung, nämlich als gegliedert und verzweigt.

Balzer & Dubreuilh (1884) fanden Pilze bei Erythrasma in viel größerer Zahl als auf ganz gesunden Geweben. Die Pilze also führen zum Erythrasma, dessen parasitäre Natur aus seiner Chronizität, seinem klinischen Charakter und der Möglichkeit seiner Ausbreitung auf weitere Körperstrecken hervorgehe.

Bizzozeros[4] (1885) Arbeit ist für die Erythrasmafrage von großer Bedeutung. Die Leptothrixfäden, welche er in den tiefer gelegenen Schichten der Epidermis der Unterfläche der Zehen und Zwischenzehenräume gefunden hatte, zeigten sich oft viel üppiger an den gewöhnlichen miteinander in Berührung stehenden Teilen der Haut des Scrotum und der inneren Schenkelfläche, wenn diese Teile stärker gerötet waren, als die umgebende Partie und Abschuppung stattfand. Diese Leptothrixfäden zeigen die größte Aehnlichkeit mit den Abbildungen, die Balzer von Erythrasmakeimen gegeben hat. Bizzozero hält sie nicht für pathognomisch, da sie bei gesunden Personen ohne Intertrigo vorkommen, da sie bei den an Intertrigo in der Skrotalgegend Leidenden auch sehr reichlich auf der nicht intertriginösen Haut des Scrotums zu finden sind, da sie endlich auch dort im Smegma massenhaft vorkommen, wo die Präputialhaut keine krankhafte Veränderung zeigt.

Gustav Behrend[6] giebt, wie mir scheint, eine sehr treffende Kritik der Erythrasmafrage. Er meint, dass dasselbe als einfaches Eccema intertrigo beginnt und sich auf dem günstigen Boden nun Pilzwucherungen einstellen. Stellen sich Trichophytiepilze ein, so entsteht das klinische Bild des Eccema marginatum, handelt es sich bei diesen Pilzansiedelungen um das auf normaler Haut vorkommende Microsporon minutissimum, so bietet die Affektion das klinische Bild, wie es Bärensprung für Erythrasma geschildert hat.

De Michele[9] (1890) fand Unterschiede zwischen Leptothrix und dem Microsporon minutissimum und beschreibt, dass sich beide Mikroorganismen nebeneinander in der Läsion befinden können. Er machte Züchtungsversuche. Der Pilz wächst bei 37° C. als roter Rasen auf den gewöhnlichen Nährmedien und zwar im Dunkeln besser als bei Licht, Leptothrix gedeihe dagegen besser bei Zimmertemperatur und fordere keinen Lichtabschluss. Uebertragungsversuche an Menschen ergaben positive Resultate.

Ducrey & Reale[7] (1893 11 Fälle) halten diesen Pilz aber für einen auf der Menschenhaut accidentell vorkommenden Spaltpilz. Sie selbst züchteten drei andere Varietäten, die bei 23—30° C. gut wuchsen. Zwei Uebertragungsversuche waren positiv.

Sabouraud[12] stellt den Pilz an die Seite der Streptotricheen; wegen ihrer Formähnlichkeit mit dieser Species. Züchtungsversuche sind ihm nicht gelungen.

Klinisches.

v. Bärensprung definiert das Erythrasma wie folgt: »Erythrasma nenne ich eine meist auf die Inguinal- oder Axillargegend beschränkte, kontagiöse Ausschlagsform, welche unter dem Bilde einer Pityriasis rubra in Form rundlicher oder rosettenförmiger scharf begrenzter Flecken erscheint, bei welcher eine von den bisher bekannten abweichende Pilzart von Dr. Burchardt entdeckt wurde.«

Die Krankheit beginnt nach WOLFF mit kleinen roten oder rotbraunen Flecken; die allmählich konfluieren und eine große Fläche bilden, deren Ränder etwas markierter erscheinen, als die zentralen Teile. Schuppung mäßigen Grades vorhanden. Die Affektion reicht in der Regel nicht über den Rand der durch Kontakt von Hautflächen feucht erhaltenen Partieen (WOLFF[14]), indessen kann sie ausnahmsweise von dort aus weiterkriechen und an entfernten Stellen Rücken, Nacken, Gesicht fleckweise auftreten. Die Farbe der Flecken ist anfangs rötlich, später gelblich, oft auch milchkaffeefarbig, so dass Verwechslungen mit Pityriasis versicolor möglich sind; bemerkenswert ist, dass Pityriasis und Erythrasma sich ziemlich häufig vergesellschaften.

Subjektive Erscheinungen sind gering, nehmen aber zeitweilig stärkere Dimensionen an, wenn der Intertrigo sich verschlimmert, bei starkem Schwitzen, nach Märschen u. s. w. Der Verlauf der Erkrankung ist äußert chronisch.

Microsporon minutissimum.

Der Pilz sitzt wie Microsporon furfur in den Abfallsprodukten der verhornten Epidermis und ist durch seine auffallende Kleinheit charakterisiert. In seiner Form hat er die größte Aehnlichkeit mit den Streptotricheen, an deren Seite er auch von SABOURAUD gestellt wird. (Siehe Fig. 54). Die ungemein feinen S- und V-förmig gekrümmten Mycelien sind verzweigt und ganz dicht septiert, so dass sie oft granuliert erscheinen (SABOURAUD). Dazwischen liegen viele feine runde und rechteckige Sporen, welche aus dem Zerfall der Mycelien hervorgegangen

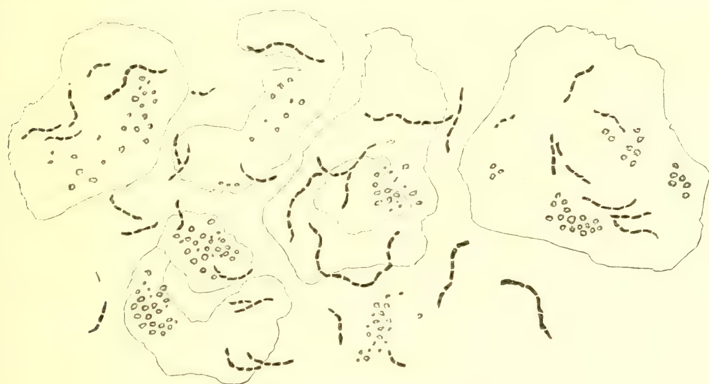


Fig. 54. Erythrasmapilz.

zu sein scheinen (Segmente). Breite der einzelnen Glieder nach SABOURAUD 0,8—1,3 μ. Länge 5—7—15 μ. Die Pilze kommen bei der BIZZOZEROschen Methode gut zur Anschauung (s. S. 607). Eine Züchtung ist SABOURAUD nicht gelungen.

Für mich unterliegt es keinem Zweifel, dass der Pilz des Erythrasma ebenso wie der von ROSENBACH[11] bei Erysipeloïd gefundene Fadenpilz zu den Streptotricheen gerechnet werden muss. Diese Pilzarten sind häufig in der Luft nachgewiesen und kommen auch ungemein oft auf Tierhäuten vor, ein Factum, das für die Aetiologie des Erysipeloïds, das besonders bei Leuten beobachtet wird, die viel mit toten Tieren zu thun haben, wie Schlächter, Wildhändler und Köchinnen, große Wich-

tigkeit hat. Auch die von Ducrey & Reale gegebenen Schilderungen ihrer Reinkulturen von Microsporon minutissimum stimmen gut zu den Kulturen, welche man von den höchst zahlreichen Streptotricheenarten zu erhalten gewohnt ist.

Diagnose.

Die Kleinheit der Pilzelemente erleichtert die Diagnose anderen Pilzerkrankungen der Haut gegenüber, z. B. Pityriasis versicolor erheblich. Herpes tonsurans der unbehaarten Haut durch Mikrosporon, Varietät canis Bodin, hervorgerufen an Kontaktstellen zweier Hautflächen könnte im mikroskopischen Bild zu Verwechslung führen, wenn man sich nicht die Thatsache vor Augen hält, dass der Erythrasmapilz in Menge, Mikrosporon sehr vereinzelt in den Schuppen der unbehaarten Haut anzutreffen ist.

Die Therapie ist dieselbe, wie bei Pityriasis versicolor. Die Erfolge sind bei der großen Hartnäckigkeit des Erythrasma meist keine bleibenden.

Litteratur.

[1] v. Bärensprung, Charité-Annalen, 1855. — [2] Balzer, Annales de Dermat., 1883, IV, S. 681. — [3] Balzer & Dubreuilh. Annales de Dermat., 1884, V, p. 597. — [4] Bizzozero, Virchows Archiv, 1885, XCVIII, p. 441. — [5] Burchardt, Med. Zeitung, 1859. — [6] Behrend, Realencycl. von Eulenburg. — [7] Ducrey & Reale, Contrib. allo stud. dell' Erythrasma Napoli, 1893, cit. nach Jarisch. — [8] Hebra, Archiv, 1869, S. 163. — [9] de Michele, Erythrasma, Monatshefte, Bd. III, 1884. — [10] Riehl, Ueber Erythrasma. Wien. med. Wochenschr., 1884. — [11] Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten bei Menschen. Wiesbaden 1884, S. 117. — [12] Sabouraud, Pratique dermat. Erythrasma. — [13] Simon, Die Lokalisation der Hautkrankheiten. Berlin 1873. — [14] Wolff, Realencyclop. von Lesser, 1900.

Trichosporie (Piedra Columbia, Piedra nostras, Tinea nodosa).

Osorio[10] beschrieb im Jahre 1846 zuerst diese eigentümliche Haaraffektion, welche er bei Frauen häufig, seltener in den Barthaaren der Männer beobachtet hatte. Sie ist durch kleine, braune, steinharte Knoten charakterisiert, welche in ungleichen Abständen an den befallenen Haaren sich vorfinden und besonders deutlich zur Wahrnehmung kommen, wenn man das Haar durch die Finger zieht. Zunächst glaubte man, und das war auch die Ansicht des Entdeckers, dass diese Haaranomalie sich auf ein ganz bestimmtes Gebiet des Staates Columbien, nämlich Cauca, beschränke. Die dortige Bevölkerung nennt diese Affektion mit dem spanischen Namen piedra, Stein, wegen der harten Beschaffenheit der Knötchen. Osorio sandte Haare zur mikroskopischen Untersuchung an Desenne[4] in Paris und Malcolm Morris[9] in London. Desenne[4] fand Fadenpilze, Morris sporenähnliche Körper, Osorio hatte nur Zellen von hornartigem Charakter beschrieben. Genauere mikroskopische Untersuchungen und Beschreibungen der Haare unternahmen dann Juhel Rénoy[12] (1888) und Behrend[1] (1890). Dem letzteren gelang die Züchtung eines Pilzes aus Columbischen Haaren, den er Trichosporon benannte, zu gleicher Zeit ist auch Juhel Rénoy die Züchtung des Pilzes geglückt. Behrend beschrieb im Jahre 1890 den ersten Fall von einheimischer Piedra in Berlin und gleiche Beobachtungen machten in den folgenden Jahren Unna[15] (1895), Mageliiaes[7] 1901 in Rio de Janeiro und Vuillemin[16] in Paris (1902). An toten Haaren

sind ähnliche oder identische Anomalieen schon früher beschrieben worden. BEIGEL[2] (1865), KNOCH[5] (1866) und LINDEMANN[6] (1867) fanden ziemlich gleichzeitig an Chignonhaaren Knoten mit parasitischem Inhalt. LINDEMANN glaubte, sie beständen aus Gregarinen, indessen zeigte BEIGEL, dass es sich um einen Fadenpilz handele, den man wegen seines grünlichen Farbstoffes zunächst bei den Algen unterbrachte und Pleurococcus Beigeli benannte, während ihn dann MIGULA[8] (1899) zu den Schizomyceten stellte. Er gehört natürlich zu den Fadenpilzen. Bei Tieren wurde von WELCKER[17] in den Haaren der Faultiere in der Belegschicht längs der hornigen Axe ebenfalls ein Pleurococcus (P. bradypodis) in großer Menge und fast bei jedem Individuum gefunden und ein anderer Pleurococcus (cholopodis) grünlichen Inhalts ist in den Haaren des zweizehigen Faultieres allgemein. LEUNIS III (1886), S. 189.

Klinisches.

Die Kolumbische Piedra ist von der einheimischen in einiger Beziehung verschieden. Zunächst haben wir schon oben gesehen, dass in Kolumbien meist Frauen ergriffen werden, während die einheimische Form nur im Schnurrbart beobachtet wurde. Sodann zeichnet sich der Knoten des kolumbischen Haares durch seine Härte aus, von der man sich eine Vorstellung machen kann, wenn man bedenkt, dass die Schere, die zum Haarschneiden gebraucht wird, knirscht, wenn sie die Knoten trifft und schartig werden soll. Die Knoten der europäischen Piedra dagegen sind nur wenig hart. Bei den kolumbischen Haaren wird ein Zusammenkleben derselben beobachtet*), während auch diese Erscheinung bei der europäischen Form fehlt. Endlich sind die Knoten bei der Kolumbischen Piedra klein, die Pilzelemente groß, bei der europäischen dagegen besteht das umgekehrte Verhältnis.

Die Piedra nostras zeigt nun ihrerseits auch kleine Abweichungen bei den bisher beobachteten Fällen. Besonders wichtig ist in dieser Beziehung der Fall VUILLEMINS, weil die mikroskopische Untersuchung der Schnurrbarthaare ergab, dass die Pilze sich nicht wie in den bisher beschriebenen Fällen darauf beschränkten auf der Oberfläche des Haarschafts zu wuchern, sondern die Cuticula aufblätterten und in die Spalten eindrangen. Hier handelt es sich also um eine primär durch den Pilz verursachte Schädigung des Haares, während bei der von BEHREND beschriebenen Affektion der Pilz Haare befallen hatte, welche das klinische Bild der Trichorhexis nodosa zeigten, also in vorhandene Läsionen sekundär seinen Einzug gehalten hatte. Die UNNA-TRACHSLERschen[14] Haare zeigten absolut keine krankhaften Veränderungen, verhielten sich also in dieser Beziehung analog den kolumbischen.

Haare.

Die Haare sind nur in dem freien Haarschaft befallen, der in der Epidermis steckende Teil ist völlig frei und gesund. Die Knoten sitzen in ziemlich regelmäßigen Abständen (manchmal sollen sie auch unregelmäßig sein) in Entfernungen von $^1/_2$ — 1 — $1^1/_2$ cm voneinander, bilden auch wohl einen unregelmäßigen Mantel um das Haar (Fall

*) Dies Zusammenkleben der Haare wird mit der Gewohnheit der Kolumbierinnen erklärt, die Haare häufig mit Leinwasser zu waschen.

Vuillemin). Bei der kolumbischen Piedra handelt es sich, wie Fig. 55 zeigt, um richtige Knoten. Diese runden oder spindelförmigen Pilzanhäufungen sind durchsichtig, so dass man das Haar durchscheinen sieht. Sie scheinen aus weiter nichts als aus runden, ovalen, kleinen oder großen Pilzsporen (je nach der Varietät) zu bestehen, welche infolge des engen Beisammenliegens eine mosaikartige Form angenommen haben. Eingebettet und zusammengehalten werden sie durch eine schleimige Masse. Auf dem Querschnitt, wenn schief hergestellt, sieht man in Unnaschen Präparaten deutliche dicke Mycelien palissadenförmig aufsteigend.



Fig. 55. Haar von Piedra columbia aus der Unnaschen Sammlung. Starke Lupenvergrößerung.

Pilzvarietäten.

Man kann bis jetzt vier Pilzvarietäten unterscheiden, welchen ebenso viele klinische Varietäten entsprechen. Vuillemin hat vorgeschlagen, wie mir scheint mit vollem Recht, den Pilz als Trichosporon (nicht Trichosporum wegen der Analogie mit Mikrosporon) zu bezeichnen und die durch ihn hervorgerufene Affektion als Trichosporie.

Die erste Varietät, Trichosporon giganteum von Unna benannt, erzeugt die Trichosporia columbia. Es handelt sich um gleichmäßige nach Juhel Rénoy 10 μ, nach Desenne 12—15 μ große Pilzsporen mit wenigen Mycelien, welche in einem Schleim eingebettet die distinkten Knotenbildungen am Haar verursachen. Die Knoten sind klein, unauffällig aber sehr hart. Außer den Pilzsporen fanden Juhel Rénoy & Behrend noch Bazillen im Schleim, die aber mehr eine zufällige Verunreinigung darstellen.

Der Pilz wächst schnell; bei Bruttemperatur erhielt Behrend schon in 24 Stunden Plattenkolonieen von Fadenpilzsternen. Dieselben wachsen auf Agar als knopfförmige Buckel mit feuchtglänzender Oberfläche und Randstrahlen, später nahmen sie bestaubte Oberfläche an, auf saurem Brotbrei entstehen gehirnförmige Kulturen, ebenso auf Kartoffeln, aber mit schwarzer Verfärbung derselben und auf Aepfeln wachsen sie als hoher Hügel mit glatter Oberfläche. Die Pilzfäden sind 1—6 μ lang und 1—4 μ breit, oft gegliedert. Sporen endständig oder frei in Ketten oder Haufen (1,5—7 μ), die ovoïden 4—5 μ breit und 5—6 μ lang.

Die auch beobachtete hefeartige Sprossung zeigt große Aehnlichkeit mit der bei Oidium lactis. Ektosporen und Endosporen werden reichlich produziert, auf älterem Nährboden auch 8—12 μ große chlamydosporenartige Gebilde mit vielen stark lichtbrechenden Körperchen. Die radiären Strahlen bestehen aus Hyphen und Sporen. In Flüssigkeiten bilden sich nur Fäden, welche nach der Oberfläche Ektosporen abscheiden.

Die zweite Varietät, Trichosporon ovoides Behrend erzeugt eine Piedra nostras. Die Knoten sind sehr umfangreich, so dass das Haar an den betroffenen Stellen um das 3—4fache verdickt erschien. Die

Pilze umgeben das Haar teils als kontinuierliche Scheiden, die 4—5 mm Länge erreichen, teils als spindelförmige Auflagerungen. Farbe der Pilzauflagerungen bräunlichgelb, wenn glatt, und grauweiß, wenn uneben. An einzelnen Stellen besonders dort, wo die Auflagerungen beträchtlich sind, zeigen sich Querrisse, in denen der völlig intakte Haarschaft sichtbar ist. Die Haare zeigen auf den Abbildungen auch Längspaltungen. Hauptunterschied von den kolumbischen Haaren liegt in der geringeren Härte der Sporenlager und der enormen Größe der Knoten.

Kultur des Pilzes nach Behrend identisch mit der ersten Varietät, nach Unna-Trachsler bestehen kleine Abweichungen.

Die dritte Varietät Trichosporon ovale Unna erzeugt auch eine europäische Piedra.

Die Auflagerungen waren weniger dick als im Behrendschen Fall, aber sonst diesem ähnlich, auch nicht auffallend hart. Es bestand keine Trichorhexis nodosa oder Längsspaltung der Haare. Die ovalen gleichmäßigen Sporen, um die es sich hauptsächlich handelte, waren nicht durch Hyphen an der Cuticula befestigt, sondern, wie es schien, durch eine klebende Masse. Die Kulturen der Pilze zeigten einige Unterschiede von den Behrendschen, über welche Frau Trachsler (1896) eingehende Untersuchungen angestellt hat. Besonders wichtig ist der Unterschied in der Verflüssigung der Gelatine. Der Behrendsche Pilz verflüssigt schnell nach 7 Tagen, während der Unnasche keine oder nur Andeutungen einer solchen nach Wochen zeigt.

Die vierte Varietät hat Vuillemin (1902) mit Trichosporon Beigeli bezeichnet und dadurch andeuten wollen, dass dieser Pilz mit dem Chignonpilz Beigels wohl identisch sein dürfte. Vuillemin hat seinen Fall außerordentlich genau untersucht und viele Thatsachen gefunden, welche über die botanische Natur dieser Pilze Aufschluss geben. Man sollte deshalb den Pilz T r i c h o s p o r o n V u i l l e m i n nennen.

Sein Fall unterscheidet sich von den übrigen dadurch, dass die Cuticula des Haares von den Pilzen angegriffen wurde. Die Haare selbst gewähren sonst den Anblick der von Behrend & Unna beschriebenen, Bazillen fehlten, wohl, weil der Träger der Piedrahaare 3 Wochen lang sein Gesicht mit $0{,}25\,^0/_{00}$ Sublimatlösung gewaschen hatte, zur Prophylaxie gegen Pocken im Hause.

Die histologische Untersuchung des Haares ergab, dass die Cuticula durch die Pilzmassen gelockert und eingerissen wird. Das Haar wird durch die Pilzmasse, welche eintrocknet und einreißt insofern mit beteiligt als sich die Sprünge derselben ins Haar fortsetzen und dieses brüchig machen.

Die Sporen haben eine Größe von 2—5 μ und bilden Lücken, welche von einer hyalinen Masse ausgefüllt wird. Das genaue Studium dieser mosaikartig angeordneten Sporen ergiebt nach Vuillemin folgende interessante Verhältnisse. Die Sporen, welche mosaikartig angeordnet sind, sitzen auf Hyphen auf, welche nur durch die Menge der angesammelten Sporen verdeckt werden. Durch die Masse der Sporen werden die tiefer am Haarschaft gelegenen Keime gedrückt und verändert, so zwar, dass sie einen Teil ihres Protoplasmas ausgießen. Diese Flüssigkeit giebt die Klebemasse her, welche die Sporen mit so großer Festigkeit ans Haar leimt und füllt zu gleicher Zeit die Zwischenräume zwischen den oberen Lagen der Sporen aus. Details über diese ungemein interessante Arbeitsteilung der Pilzkolonie müssen in der Original-

arbeit von Vuillemin nachgelesen werden. Es ist zweifellos, dass die gleichen Verhältnisse auch bei den anderen Varietäten bestehen.

Die Kulturen des Pilzes gleichen in vieler Beziehung denen der anderen Varietäten. Hervorzuheben ist das Festbleiben der Gelatine 4 Monate hindurch und länger, die Vorliebe des Pilzes für oberflächliche Schichten, seine Aehnlichkeit in morphologischer Beziehung mit Oidium lactis bei Kultivierung in flüssigen Medien, Coremiumbildung, Bildung von echten Chlamydosporen in der Läsion und bei langer Kultur, von sehr verschiedener Größe (4—12 μ) und verschiedener Anordnung am Ende oder innerhalb von versporten Mycelketten.

Diagnose.

Einen ähnlichen Anblick wie die Piedrahaare gewähren die Haare bei Trichomycosis palmellina. Hier besteht auch ein feiner ungleichmäßiger Ueberzug der Haare (besonders in der Achselhöhle), der durch in Zoogloea eingebettete Mikrokokkenkolonieen gebildet wird. Die mikroskopische Untersuchung lässt aber die Unterschiede in der Größe der Parasiten in auffallendster Weise erkennen. Verwechselungen mit Trichorhexis und den Pili moniliformes können bei Gebrauch des Mikroskops gleichfalls nicht vorkommen, da bei diesen Anomalieen die Haare in ihrer Struktur beträchtlich verändert sind im Gegensatz zu der Trichosporie.

Litteratur.

[1] Behrend. Ueber Trichomycosis nodosa. Berl. klin. Wochenschr., 26. V. 1890. — Ders.. Demonstrationen. Archiv. 1891. — [2] Beigel, Sitzungsber. der math. naturw. Klasse d. Wien. Akad., XVII, 1865, cit. nach Vuillemin. — [3] Besnier, Piedra. Traduktion. T. II, cit. nach Jarisch. — [4] Desenne, Sur la piedra nouvelle espèce d'affection parasitaire des cheveux C. R. de l'Acad. 1./7. 1878, cit. nach Vuillemin. — [5] Knoch. Journ. d. russ. Kriegsdepartem., XCV, 1866, cit. nach Vuillemin. — [6] Lindemann, Oesterr. Zeitschr. für prakt. Heilkunde, XIII, 1876, cit. nach Vuillemin. — [7] Magalhaes, Le microphyte de la Piedra, 1901. Comptes rend. de l'Acad., 14. 10. 1901. — [8] Migula, System der Bakterien, 1900. — [9] Morris, Med. Times and Gaz. 1879, I. p. 409, cit. nach Behrend. — [10] Osorio, cit. nach Behrend. — [11] Pick, Vierteljahrsschrift für Dermatol., 1876, VII, S. 625. — [12] Renoy, Juhel. De la piedra. C. R. de la Société de biolog. 1./XII. 1888. — Ders., De la trichomycose nodulaire. Annales de derm. 25/XIII, 1888. — [13] Renoy, Juhel & Lion, Recherches sur la trichomycose. ibid., 1890. — [14] Trachsler, Ueber die feineren Unterschiede zweier Fälle von Piedra nostras. Monatshefte, 1896. — [15] Unna, Ueber Piedra nostras. D. M. Z., 1895. Zwei Fälle von Piedra nostras Naturforscher-Versammlung, Lübeck 1895. Lewins Festschrift, 1896. — [16] Vuillemin. Trichosporum et Trichospories. Paris 1902. — [17] Welker, cit. nach Leunis. Bd. III. S. 189, 1886.

XI.

Die Sprosspilze.

Von

Professor Dr. Otto Busse

in Greifswald.

Die Hefen, die seit Jahrtausenden sich als Freunde und Wohlthäter des Menschengeschlechtes bewiesen haben, die in Milliarden von Exemplaren tagtäglich zum Nutzen der Menschen in Brauereien, Brennereien, Keltereien und anderen Gewerben gezüchtet und verbraucht werden, bildeten unter den verschiedenen niedern Pilzklassen bis vor wenigen Jahren die einzige Gruppe, in der pathogene Arten nicht bekannt waren. Es sind noch nicht zehn Jahre her, dass die ersten Krankheitserreger unter den Hefen aufgefunden worden sind und dazu geführt haben, dass nun diese Pilze nicht nur wegen ihrer interessanten biologischen und physiologischen Eigenschaften den Mediziner interessieren, sondern gebieterisch eine genauere Beachtung und ein eingehendes Studium von seiten des Arztes und des Aetiologen beanspruchen. Dieses Studium zu unterstützen, soll im folgenden übersichtlich zusammengestellt werden, was die Forschungen bezüglich der pathogenen Hefen bisher ergeben haben, vorher jedoch möchte ich einige orientierende Angaben über die Morphologie und Physiologie dieser interessanten Pilzart im allgemeinen machen.

Die Stellung der Hefen in der Systematik der niederen Pilze ist bisher noch keineswegs sicher festgelegt, ja man zweifelt sogar, ob die Hefen überhaupt selbständige Pilze darstellen oder nicht vielmehr nur eine bestimmte Wachstumsform höher organisierter Pilze, insonderheit der Schimmelpilze, bilden. Diese Hypothese, die schon von Brefeld vor etwa 30 Jahren aufgestellt worden ist, hat sich aber bisher noch nicht beweisen lassen und wir können deshalb Hansen nur beipflichten, wenn er die Ansicht vertritt, dass bisher kein Grund vorliegt, die in praxi thatsächlich eine besondere Pilzgruppe darstellenden Hefen auch vorderhand als eine besondere Klasse beizubehalten.

Das am meisten Charakteristische der Hefen beruht in der eigenen Art ihrer Fortpflanzung, die zumeist und im allgemeinen durch Knospung oder Sprossung vor sich geht, weshalb denn diese Pilze auch den Namen Sprosspilze oder Blastomyceten führen, im Gegensatz zu den Spaltpilzen, den Schizomyceten und den Schimmelpilzen, den

Hyphomyceten. Einen Uebergang zu diesen letztern bilden bekanntlich die Oidien, die, wie zuerst Grawitz gezeigt hat, bald zu Fäden auswachsen, bald dagegen, und unter gewissen Bedingungen sogar ausschließlich, durch Sprossung weiterwuchern. Dass hier zwischen den angeführten Klassen keine absolut scharfe Grenze existiert, geht aus dem Umstande hervor, dass die Hefen gelegentlich einerseits zu kurzen Hyphen auswachsen, andererseits auch in seltenen Fällen durch Spaltung neue Glieder abschnüren können.

Neben der Sprossung kommt als häufige und für die Fortdauer der Arten ungemein wichtige Fortpflanzungsart noch die Sporenbildung in Betracht.

Die wichtigste Eigenschaft der Hefen, die aber keineswegs allen gleichmäßig zukommt, ist die Fähigkeit alkoholische Gärung zu erregen. In den Gärungsgewerben unterscheidet man die praktisch verwendbaren, guten Kulturhefen von den vielfach den Betrieb störenden »wilden« Hefen.

Die Gestalt der meisten Kulturhefezellen ist oval oder eliptisch, runde oder kugelförmige Pilze trifft man mehr unter den wilden Arten und solchen, die nur geringe Gärung hervorrufen und als Torulaarten bezeichnet werden. Doch kommen hierneben wurstförmige und fädige Formen vor.

Die einzelne Hefezelle selbst hat ein starkes Lichtbrechungsvermögen, das unter Umständen so stark sein kann, dass die Zellen unter dem Mikroskop dem Glanze von Fetttröpfchen fast gleichkommen und, was uns hier besonders interessiert, in frisch untersuchten Geweben von solchen Fetttröpfchen nur schwer oder erst durch bestimmte Reaktionen zu unterscheiden sind.

Die Größe der einzelnen Hefezellen variiert selbst bei Vertretern derselben Art und derselben Kultur in ganz außerordentlich weiten Grenzen; man findet in älteren Kolonieen Individuen, die, kaum größer als Kokken, 1—2 μ messen und andere, die, besonders an der Oberfläche verflüssigter Nährböden als große Riesenhefezellen vorkommend, einen Durchmesser von 40 μ und darüber erreichen können. Trotz dieser weitgehenden Schwankungen der Gestalt und Größe sind die einzelnen Arten durch eine bestimmte mittlere Größe und Form ausgezeichnet.

Auch das Aussehen der einzelnen Zellen wechselt sehr. Zunächst sieht man in den Kulturen einfach konturierte, glänzende, teilweise sogar amöboïd erscheinende Körper, die vollkommen homogen sind und irgendwelche Einzelheiten im Protoplasma nicht erkennen lassen; allmählich bildet sich dann an der Peripherie eine doppelte Kontur aus, die die Membran der Zelle darstellt und an Deutlichkeit in demselben Maße zunimmt, als sich an dem Protoplasma eine immer stärker werdende Körnung einstellt. Zu gleicher Zeit scheint sich das Protoplasma von der Membran zurückzuziehen, es bilden sich im ersteren hellere Räume, die Vakuolen, daneben oft ein oder mehrere hell leuchtende Kügelchen. Diese, die in den Torulaarten mit einer gewissen Regelmäßigkeit beobachtet werden, bestehen aus Fett oder Oel, sie lassen sich mit Alkohol und Aether nur sehr schwer entfernen, nehmen bei Zusatz von Osmiumsäure eine bräunlich-gelbe Farbe an, färben sich bei Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure in vielen Fällen dunkel. Die Dicke der Membran ist auch verschieden, in alten Hefekolonieen gewöhnlich stärker als in jungen, am stärksten ausgeprägt in den sogenannten »Dauerzellen«, die man vorzugsweise in der deckenden Haut

findet, die sich bei Aussaat der Hefen in zuckerhaltigen Nährflüssigkeiten an deren Oberfläche bildet.

Die Zellmembran enthält neben Cellulose auch noch andere Bestandteile und färbt sich bei Zusatz von Jod und konzentrierter Schwefelsäure nur in einem Teil der Fälle blau (Cellulosereaktion). Bei einzelnen Hefearten, z. B. den untergärigen Hefen, findet sich an der Außenseite der Membran eine klebrige Substanz. Diese bewirkt, dass sich die einzelnen Zellen leicht zu kleinen Klumpen und Flocken zusammenballen, flockige Hefe. Bei den obergärigen und den meisten wilden Hefen, bei denen offenbar die klebrige Schicht fehlt, lagern sie sich nicht zu Flocken zusammen, sondern zerteilen sich in der Flüssigkeit wie Staub und führen so eine gleichmäßige milchige Trübung derselben herbei, staubige Hefe.

Ganz verschieden von den auffallenden Oeltropfen sind in dem Zellleibe die Kerne, sie treten zuweilen schon im frischen Präparate als scharf umschriebene Körperchen hervor, sicherer gelingt ihre Darstellung durch eine von Möller angegebene Färbung.

1. Das mit Hefekultur bestrichene und mit Jodjodkaliumlösung versetzte Deckglas wird lufttrocken gemacht,
2. Fixieren der Hefen durch Aufkochen in Glycerin,
3. Abspülen in Wasser,
4. Einlegen für 2—3 Stunden in eine 3proz. Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydammoniak (Ferrum sulfuricum oxydatum ammoniatum),
5. Abspülen in destilliertem Wasser,
6. Färben in gesättigter Lösung von Hämatoxylin in Brunnenwasser mindestens 30 Minuten.
7. Abspülen in destilliertem Wasser.
8. Vorsichtiges Entfärben in der unter 4 angegebenen, zweckmäßig noch verdünnten Lösung 15 Sek. — 1 Min. (Unter dem Mikroskop kontrollieren!)
9. Abspülen in destilliertem Wasser,
10. Einlegen in Lävulose, Glycerin oder Kanadabalsam.

Es ist mir auch ohne Schwierigkeit gelungen, die Hefenkerne im tierischen und menschlichen Gewebe nach Fixierung in Alkohol zu färben, wenn ich die Schnitte nach dem Heidenheinschen Verfahren behandelte. Die Schnitte kommen aus dem Alkohol in

3proz. Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydammoniak mehrere bis 24 Stunden,
Abspülen in destilliertem Wasser,
Einlegen in Hämatoxylinalaun oder Hämalaun, oder 0,5proz. Hämatoxylinlösung, 1/2 Stunde,
Entfärben 3 Sekunden bis 1 Minute in der ersten Lösung,
Abspülen in destilliertem Wasser, Alkohol, Oel, Kanadabalsam.

Die Gestalt der Kerne ist unbestimmt (cf. Photogramm 192), die Kerne nehmen nur einen kleinen Teil der Hefezelle ein, sie sind manchmal rund, kugelförmig, in anderen Fällen mehr oval, dann wieder rosettenförmig und eigentümlich zackig, ihre Lage wechselt, meist liegen sie am Rande, seltener in der Mitte. Ob noch eine feinere Struktur des Kerns besteht, ist schwer zu sagen.

Doch haben Janssen & Leblanc Kernteilungsfiguren beschrieben und abgebildet. Gewöhnlich färben sich die Kerne diffus blauschwarz. Bei dieser Färbung tritt auch die Zellmembran deutlich hervor.

Bei der für die Hefen charakteristischen Sprossung rückt der Kern an die Wand und teilt sich hier. An dieser Stelle wird die Membran durchbrochen oder es bildet sich, wie Lindner sagt, eine bruchsackähnliche Ausstülpung, die als knopfähnlicher Auswuchs an der Zelle erscheint. Die so entstehende Tochterzelle wird schnell größer und nimmt allmählig Gestalt und Größe der Mutterzelle an.

Hierbei kann das Verhalten der Hefenmembran ein verschiedenes sein. Entweder schnürt sich die Tochterzelle vollkommen von der Mutterzelle ab, oder die Membran schließt sich an der Sprossungsstelle, und beide Zellen haften nur mit der Außenseite der Membranen lose aneinander. Oder aber es kommt nicht zu einem völligen Schluss der Hefenmembran, sondern es bleibt eine protoplasmatische Verbindung zwischen Mutter- und Tochterzelle bestehen. Beide bilden eine biskuitähnliche Figur, die von einer fortlaufenden Membran umgeben wird. Diese letzte Art der unvollkommenen Abschnürung ist die seltenere, die erstere Art kommt viel häufiger vor. Oft sehen wir, dass bei einer einzigen Zelle an verschiedenen Stellen Knospungen zu gleicher Zeit oder nacheinander auftreten. Die neugebildeten jungen Zellen vermehren sich in gleicher Weise wie Mutterzellen, so entstehen einfache oder verzweigte Reihen und Ketten von Hefen, die verschieden fest untereinander zusammenhängen und als Sprossverbände bezeichnet werden. In jeder der Hefezellen findet sich ein selbständiger Kern.

Ganz ungewöhnliche Sprossverbände beobachtet man gelegentlich in sehr schnell wachsenden Kulturen. Darin finden sich mitunter eigentümlich glänzende, anscheinend gar nicht fest gegeneinander abgegrenzte Zellen, deren weiches Protoplasma offenbar noch einer dickeren Membran entbehrt.

Die Vermehrung durch Sprossung geht ziemlich rasch vor sich und kann in allen Einzelheiten unter dem Mikroskope bei der Beobachtung einer einzelnen Zelle in dem hängenden Tropfen verfolgt werden. Lindner z. B. beschreibt, wie aus einer 3—4 Wochen alten Mutterzelle im Verlauf der ersten 14 Stunden vier und im Verlauf weiterer 6 Stunden 17 Zellen geworden sind.

Stülpt sich die Membran an einer Stelle aus und wächst die Zelle hier weiter ohne sich von dem neugebildeten Teile abzuschnüren, so entstehen schlauchähnliche oder mycelartige Fäden, die unter besonderen Wachstumsbedingungen gelegentlich einmal bei allen Hefen auftreten können, bei den wilden jedoch öfter angetroffen werden als bei den Kulturhefen.

Von der größten Bedeutung für das Fortleben der Blastomyceten, für die Erhaltung der Arten ist die Sporenbildung. Auch hierbei spielt der Zellkern eine gewisse Rolle. Der Kern teilt sich und jedes Fragment wird zum Mittelpunkt einer innerhalb der eigentlichen Hefezelle neu entstehenden Zelle, die mit einer festen Membran, einem Zellkern und einem spärlichen, trockenen Protoplasma ausgestattet ist. Die Zahl der Sporen, die sich innerhalb einer Hefezelle bilden können, ist verschieden, doch für die einzelnen Arten konstant. Gewöhnlich bildet eine Zelle nicht mehr als vier endogene Sporen, sogenannte Askosporen, aber es kommen auch Arten vor, die wie z. B. Schizosaccharomyces octosporus (Beijerinck) acht Sporen formieren können. Die Maximalzahl der Sporen wird aber längst nicht in allen Zellen erreicht, es verbleibt dann ein Teil des Zellraumes erhalten und wird von dem unverbrauchten Kern- und Protoplasmateil eingenommen. Wovon die

Sporenbildung im letzten Grunde abhängt, ist noch nicht sicher zu sagen, soviel steht aber fest, dass nur lebenskräftige Zellen imstande sind, Sporen zu bilden. Will man also Sporenbildung erzielen, so hat man vorher durch öfteres Umzüchten die Kultur aufzufrischen und dann erst die Verfahren anzuwenden, die die Hefen zur Sporulation veranlassen. Diese scheint besonders dann einzutreten, wenn kräftige Zellen plötzlich dem Hunger ausgesetzt werden. So sieht man z. B. vielfach Sporen entstehen, wenn man die üppig wuchernden Kolonieen plötzlich in steriles destilliertes Wasser überträgt (hängender Tropfen). Am bekanntesten ist und am meisten bewährt hat sich aber die Gipsblockmethode. Man beschickt zu dem Zwecke Gipsblöcke, die man durch Auskochen steril gemacht hat und mit ihrer Unterfläche in sterilem Wasser stehen lässt, mit einer dicken Lage von Hefebrei, dem möglichst wenig Nährmaterial beigemischt ist, bringt ihn in den Brütofen und beobachtet Zeitpunkt und Temperatur, bei welcher die Sporen zuerst auftreten. In den Gärungsgewerben bildet gerade die Sporenbildung bzw. die Bedingungen, unter welchen und die Zeit, in welcher dieselbe eintritt, eines der wichtigsten Unterscheidungsmerkmale der einzelnen Hefearten und Rassen. So bilden die meisten obergärigen Hefen gewöhnlich sehr schnell und üppig Sporen, die untergärigen vielfach erst sehr spät und spärlich, die Torulaarten zum großen Teile überhaupt nicht. Bemerkenswert ist die von Hansen und Lindner beobachtete Thatsache, dass Hefearten, die anfangs sehr üppige Sporenbildung zeigten, bei jahrelanger künstlicher Fortzüchtung diese Fähigkeit vollständig eingebüßt haben. Andere Blastomyceten bilden wohl in der Natur und im Erdboden Sporen, haben aber auf den Nährböden noch nicht zur Sporenbildung veranlasst werden können. Die Sporen stellen ohne Zweifel eine Dauerform dar, die gegen die äußeren Schädlichkeiten aller Art wie Hitze, Eintrocknen u. s. w. viel widerstandsfähiger ist als die gewöhnliche Hefezelle.

In der That ist denn auch die Lebensdauer der Hefen eine ganz enorme. Hansen sowohl wie Lindner haben von 12 Jahre alten Kulturen junge Brut züchten können, und mir selbst ist es gelungen, von einer $7^1/_2$ Jahre alten, total eingetrockneten Kartoffelkultur meiner pathogenen Hefe, die knochenhart ist und nur bei Anwendung kräftiger Lancetnadeln kleine Partikelchen abbröckeln lässt, üppig wachsende Kolonieen zu erzielen.

Die Auskeimung der Sporen ist von Hansen in hängenden Tropfen direkt beobachtet worden und wird in der Weise geschildert, dass die Spore aufquillt, sich vergrößert und dann wie eine gewöhnliche Hefezelle zu sprossen beginnt. Die Form der Sporen ist meist kugelig, seltener hütchenförmig. Metschnikoff hat bei einer Hefe, der unten noch zu besprechenden Monospora bicuspidata, das Auftreten je einer nadelförmigen Spore in den länglichen Hefezellen beschrieben.

Eine weitere Eigenschaft, die den Hefen in besonderem Maße zukommt, ist die Bildung einer Haut, der Kahmhaut, an der Oberfläche flüssiger mit Hefen beschickter Nährsubstrate. Das Auftreten dieser Decke ist bei den verschiedenen Arten nach Zeit und Züchtungstemperatur verschieden. Verschieden ist auch das Aussehen und die Gestaltung der Oberhaut, sie kann als zusammenhängende, dünne, glatte oder sich kräuselnde Decke oder als unregelmäßig dicke Haut oder als sogenannter Hefering auftreten. Der letztere beginnt und bildet sich vorzugsweise dort, wo die Oberfläche der Flüssigkeit die Glaswand berührt. Bei den

sogenannten untergärigen Hefen bleibt die Hautbildung in den Betrieben wegen der in den Räumen herrschenden niederen Temperatur und der kurzen Dauer der Hauptgärung aus, findet sich aber im Laboratorium.

In diesen Kahmhäuten trifft man nun oft ganz eigenartige Hefezellen. Ein Teil derselben zeigt einen kleinen Zellleib und eine unverhältnismäßig dicke Membran, die ein starkes Lichtbrechungsvermögen besitzt. Diese Hefen werden mit Recht als »Dauerzellen« bezeichnet, da sie in der That ähnlich wie die Sporen in hohem Grade lebens- und widerstandsfähig sind. Neben diesen findet man sehr zahlreiche kleine Zellen mit sehr dünner Zellmembran und vielen Fetttropfen — manche Kahmhäute sind so fettreich, dass Wassertropfen, ohne zu netzen, davon abfließen — und wirklich riesenhafte monströse Formen, die ebenfalls von relativ dünner Membran umgeben sind und einen hellen durchscheinenden Zellleib mit wenig Fetttropfen haben. Sie liegen vielfach in Gruppen zusammen und sind als »Riesenhefezellen« beschrieben worden. Ganz gewöhnlich trifft man in den Kahmhäuten zu Mycelfäden ausgewachsene Zellen, die, wie überhaupt die Kahmhautzellen, durch ihre energische Sauerstoffübertragung an die vergorene Würze für die Gärungsbetriebe von besonderer Bedeutung sind.

Noch einer morphologischen Besonderheit, die sich vorzugsweise bei wilden Hefen findet, muss ich hier Erwähnung thun, das ist das Auftreten einer schleimartigen Hülle um die eigentliche Hefezelle. Diese ist davon wie von einer Kapsel umgeben und ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich diese Hülle wirklich als Kapsel deute, durch Zusatz von Essigsäure (1—3%) ist sie sehr schön zur Anschauung zu bringen. Ich habe diese Kapsel auch in Kolonieen auf festen Nährböden gesehen und dann fast ausschließlich bei Formen angetroffen, die wie die »Dauerzellen« von besonders dicker Zellmembran umkleidet waren.

Gehen wir nun von der mikroskopischen Untersuchung der einzelnen Hefen zu der makroskopischen Betrachtung und Beschreibung der Kulturen der Hefen im allgemeinen über, so lässt sich sehr leicht eine ganze Reihe von Merkmalen herausfinden, die eine Hefekultur von anderen Kulturen unterscheiden. Hierhin möchte ich zunächst das ganz außerordentlich üppige Wachstum der meisten Hefen rechnen. Sie bilden dicke Kolonieen, die sich kuppelartig von den festen Nährsubstraten erheben, bezüglich in Ausstrichpräparaten einen Wulst bilden, der fast so dick wie breit sein kann. Zumeist sehen dabei die Kolonieen eigentümlich trocken aus und lassen den feuchten Glanz vermissen, der die Bakterienkulturen ganz gewöhnlich auszeichnet. Diese Kolonieen sind dabei meist in sich selbst ziemlich fest gefügt, sie bilden eine zähe Masse, von der man mit der Platinnadel schwerer als von den meisten Bakterienkulturen kleine Partikel entnehmen kann.

Alle diese eben genannten Eigenschaften ermöglichen es, bei Aussaaten von Pilzgemischen die Hefekolonieen mit einiger Wahrscheinlichkeit aus den verschiedenen Pilzen schon makroskopisch herauszukennen. Fast allen Hefenarten gemeinsam ist ferner die Vorliebe für saure, zuckerhaltige Nährböden, auf denen sie ganz besonders üppig und schnell zu wachsen pflegen und sehr leicht die meisten Bakterien überwuchern. Auch glycerinhaltige Nährböden sagen den Hefen im allgemeinen sehr zu. Es sei aber ausdrücklich bemerkt, dass die Blastomyceten, wenigstens viele von ihnen, auch auf neutralen und alkalischen Nährböden fortkommen und auch hier vielfach das charakteristische üppige Wachstum entfalten.

Die überwiegende Mehrzahl der Hefen bildet anfangs blendend weiße Kolonieen, es giebt aber auch solche, die von vornherein einen Farbstoff entwickeln und also farbige Kulturen bilden, so ist z. B. gerade eine der allerbekanntesten und weitest verbreiteten wilden Hefen eine rosa gefärbte Hefe. Diese Rosafärbung kommt keineswegs nur einer Species zu, sondern einer ganzen Zahl von Rosahefen. Es giebt ferner rote, himbeerfarbene und schwarze Hefen, die alle in der Luft besonders in kalten feuchten Räumen vorkommen, und den Bakteriologen als unliebsame Verunreinigungen bekannt sind. Von der Schwarzfärbung der Schwarzhefen, die in den Kolonieen sofort von vornherein auftritt, ist eine spätere Dunkelfärbung anfänglich weißer Hefen zu unterscheiden. Sehr oft sehen wir, dass besonders auf dunklen, z. B. Malzextrakt oder Pflaumendekokt enthaltenden Nährböden Kulturen weißer Hefen allmählich die weiße Farbe verlieren und ein schmutzig graues oder dunkelbraunes Aussehen annehmen. Hierbei handelt es sich höchstwahrscheinlich nicht um die Produktion eines eigenen Farbstoffes, wie z. B. bei den Rosahefen, sondern um Aufnahme farbiger Substanzen aus dem Nährboden.

Die Kulturhefen gehören sämtlich, die pathogenen Hefen fast sämtlich zu den weißen Hefen. Die Kulturen der einzelnen Arten sind vielfach erheblich voneinander verschieden und tragen, besonders in Gestalt der von LINDNER angewandten »Riesenkolonieen« mit zur Unterscheidung der einzelnen Arten bei. Bei Anführung der pathogenen Arten werde ich die den einzelnen Hefen zukommenden charakteristischen Kulturmerkmale bringen. Hier an dieser Stelle kann ich mich auf Aufzählung von Einzelheiten nicht weiter einlassen.

Ebenso würde es mich viel zu weit abführen, wollte ich auf die vielerlei Besonderheiten eingehen, die bei der Gärung mitspielen. Auch hier kommen ganz außerordentliche Verschiedenheiten vor. Während eine große Zahl von Hefen nur imstande ist, Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure zu zerlegen, verstehen es andere Rohrzucker, wieder andere Stärke zu invertieren und zu vergären, kurz die verschiedensten Kohlehydrate zu verarbeiten. Die Temperatur, die Schnelligkeit, die Mächtigkeit mit der die Gärung auftritt, sowie die Stoffe, die dabei verarbeitet werden, bilden wieder wertvolle Hilfsmittel, zwischen den verschiedenen Arten zu unterscheiden. Die Gärungswirkung kommt wie BUCHNER zuerst nachgewiesen hat, durch Enzyme zustande, die von den Hefezellen produziert werden und bei den verschiedenen Arten verschieden sind und deshalb auch verschieden wirken.

Verschieden ist auch das Verhalten der Hefen selbst bei der Gärung. Eine große Anzahl der Arten wird durch die Gärung »erschöpft« und stirbt ab, während andere garnicht angegriffen werden und lebenskräftig bleiben. Am auffälligsten erscheint die Thatsache, dass Hefen, die in Kulturen weitergezüchtet werden, durch uns nicht bekannte Einflüsse mit der Zeit die Gärungsfähigkeit verlieren können, so dass sie dann in den Betrieben durch neu angezüchtete Stämme ersetzt werden müssen.

Neben der eigentlichen Gärung werden nun aber noch andere Stoffe in den Nährflüssigkeiten angegriffen, bezüglich produziert. Auch hierbei kommt den einzelnen Hefenarten vielfach eine ganz spezifische Wirkung zu, und der Geschmack der Getränke, vor allem des Weines und Bieres, ist von der Verwendung bestimmter Hefen abhängig, Trübungen und Krankheiten des Bieres werden in den meisten Fällen durch die Anwesenheit verunreinigender wilder Hefen hervorgerufen.

Zum Schlusse sei nun noch einmal bemerkt, dass die Verbreitung der Hefen in der Natur eine ganz außerordentlich große ist; wir kennen schon mehrere hundert Varietäten, deren Unterscheidung und Identifizierung aber wegen der einfachen und unbestimmten morphologischen Verhältnisse ungemein schwierig ist. Zur Bestimmung sind, außer den morphologischen Eigenschaften, die Besonderheiten der Kultur, der Sporenbildung, des Auftretens der Kahmhäute wie endlich auch die Eigentümlichkeiten der Gärungsverhältnisse zu verwenden. Bei den pathogenen Hefen sind die hierauf bezüglichen Angaben so lückenhaft, dass nach den Beschreibungen eine Klassifizierung der einzelnen zur Zeit unmöglich erscheint. Für die Unterscheidung der pathogenen Arten unter sich können wir aber neben den oben angegebenen Hilfsmitteln noch ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal heranziehen, das Tierexperiment. Durch dieses sind wir in der That in den Stand gesetzt, auch ohne die mühsamen Untersuchungen, die in den Gärungsbetrieben zur Bestimmung der Arten nötig sind, bestimmte Arten, trotz übereinstimmender morphologischer und kultureller Eigenschaften, streng voneinander zu unterscheiden.

Die pathogenen Sprosspilze.

Die Frage, ob unter den vielen bekannten Sprosspilzarten auch solche vorkämen, die für Mensch und Tier pathogen seien, ist verschiedentlich Gegenstand der Bearbeitung gewesen und meist im negativen Sinne beantwortet worden. Nur Metschnikoff[37] hat im Jahre 1884 bei Daphnien eine Sprosspilzart gefunden, die bei diesen Tieren eine eigentümliche Erkrankung verursacht. Die länglichen Hefen entwickeln im Innern je eine nadelförmige Spore, weshalb Metschnikoff sie als Monospora bicuspidata bezeichnet. Die sporentragenden Hefezellen werden von den Daphnien gefressen, die eigentliche Zelle wird aufgelöst, die spitzigen Sporen werden frei, bohren sich durch die Darmwand und gelangen in die Leibeshöhle, in der sie auszukeimen und zu sprossen beginnen, bis endlich etwa 16 Tage nach der Infektion die mächtig geschwollenen Tiere der Krankheit erliegen. Während des Absterbens der Wirte bilden die Hefen die Sporen.

Die Untersuchungen darüber, ob und inwiefern Blastomyceten bei Mensch oder Tier schädigend wirken können, schienen zum Abschluss gebracht durch zwei im Jahre 1891 etwa gleichzeitig erscheinende Arbeiten, von Raum[41] und Neumayer[38]. In diesen Arbeiten wird die Frage im negativen Sinne entschieden.

Beide Autoren hatten unabhängig voneinander, jeder auf seine Weise, durch Experimente die Ueberzeugung gewonnen, dass irgendwelche die Gewebe schädigenden Eigenschaften den Hefen nicht zukämen. Raum hat zehn Hefenarten, Neumayer fünf Sprosspilze genauer untersucht. Bei kritischer Durchsicht der Untersuchungsergebnisse erscheint der von Neumayer aufgestellte Schlusssatz: »Subkutan Tieren injiziert, verhalten sich alle Hefenarten vollkommen ähnlich, indem sie niemals aktiv schädigend wirken und die Hefezellen immer sehr bald der Vernichtung anheimfallen«, keineswegs berechtigt, denn Neumayer fand an der Injektionsstelle ein Oedem und eine diffuse eitrige Infiltration des subkutanen Bindegewebes, welche offenbar den Ausbreitungsgrenzen der injizierten Hefen entsprach.« Diese Veränderungen bezog Neumayer

auf die durch die Injektion verursachte mechanische Reizung des Gewebes und, trotzdem er nach fünf Tagen aus dem Eiter noch Hefen züchten konnte, verneinte er ebenso wie Raum, dem dies noch nach drei Wochen gelang, die Frage, ob die Hefen im Tierkörper lebensfähig und pathogen wären. Nur in einem Falle erkennt Neumayer eine schädigende Wirkung der Hefen an: »3. Wird mit einer Hefenart, welche ein nennenswertes Gärungsvermögen besitzt, eine vergärbare Substanz eingeführt, so ist immer eine Schädigung des Organismus (Magendarmkatarrh) zu erwarten«. Doch fügt er ausdrücklich hinzu: »4. Das schädigende Moment sind weder die Hefezellen noch ihre Stoffwechselprodukte, sondern abnorme Gärprodukte, deren Bildung durch die hohe Temperatur des Körpers veranlasst wird, und die sämtlichen Hefearten, sowohl den Kulturhefen als auch den wilden Hefearten zukommt.«

Wie wenig Raum & Neumayer berechtigt waren, auf Grund ihrer an wenigen Arten gewonnenen Erfahrungen, den Hefen im allgemeinen jegliche schädigende Wirkung abzusprechen, hat sich sehr schnell herausgestellt. Schon im Jahre 1894 gelang es dem Verfasser, eine bisher noch nicht beobachtete Krankheit auf Hefen als Erreger zurückzuführen, bald darauf erschien auch eine Arbeit von Tokishige, der bei einer in Japan bei Pferden vorkommenden, endemischen Krankheit Blastomyceten als Ursache ermittelte, und andererseits gelang es Sanfelice bei einer auf Grund meiner Publikation erneut vorgenommenen Prüfung der verschiedensten Hefearten, unter ihnen unzweifelhaft pathogene aufzufinden. Die bisher entdeckten pathogenen Arten sollen hierunter nun in der Weise abgehandelt werden, dass zunächst diejenigen beschrieben werden, welche aus Erkrankungsherden von Menschen und Tieren gewonnen worden sind, und dann diejenigen, welche man lediglich auf experimentellem Wege als pathogen erkannt hat. Ich beginne mit der zuerst bekannt gewordenen von mir beschriebenen Hefe.

Für Menschen pathogene Hefen.

Saccharomyces Busse wurde im Juni 1894 aus einem Knochenherd an der linken Tibia einer 31jährigen Schuhmachersfrau gezüchtet.

Dieser Herd war im Anschluss an ein Wochenbett bei einer kränklichen Frau, die in der Jugend an Skrofulose, Bindehautkatarrhen und Drüsenschwellungen gelitten hatte, als eine schmerzhafte rote Stelle an der vorderen Tibiakante entstanden. Die Rötung nahm allmählich an Größe zu, wölbte die Haut vor, war anfangs derb, ließ nachher Fluktuation erkennen und nahm einen exquisit chronischen Verlauf. Im fünften Monat stellte sich vorübergehend eine schmerzhafte Schwellung des Knies mit Erguss in das Gelenk ein. Da die Schmerzen dauernd an Intensität zunahmen und die »Geschwulst« auf Kosten des Knochens wuchs, so ließ sich die Patientin 8 Monate nach Beginn des Leidens von Herrn Geheimrat Helferich in der Greifswalder chirurgischen Klinik operieren, wobei ihr das erkrankte Gewebe, im ganzen etwa einer Mannesfaust an Größe entsprechend, mit einem Teile der Tibia entfernt wurde.

Das herausgeschnittene Material sah in hohem Maße ungewöhnlich aus, eine Entscheidung darüber, ob hier ein erweichter Tumor oder ein chronischer Entzündungsherd vorläge, ließ sich auch bei und nach der Operation nicht fällen. Der Wundverlauf war gestört. Die Nähte hielten nicht, es entleerte sich aus

der Tiefe eiterähnliche Flüssigkeit, die Haut wurde weithin unterminiert. Die Patientin wurde auf ihren dringenden Wunsch ungeheilt nach Hause entlassen. Schon während des Aufenthalts in der Klinik waren andere Erkrankungsherde aufgetreten; es fanden sich Ulzerationen im Gesicht, die als Aknepusteln begannen, anfangs kreisrund waren, dann aber zu unregelmäßig gestalteten Geschwüren konfluierten. An der rechten Ulna, an der linken VI. Rippe bildeten sich ebenfalls Eiterungen, die zu Einschmelzungen der Knochen führten. Temperatursteigerungen bis zu 38,5° C. traten nur ausnahmsweise ein. Der Urin war frei von Zucker und Eiweiß und Eiter, enthielt aber zuweilen blutige Beimengungen. Unter zunehmender Kachexie starb die Patientin 13 Monate nach dem Auftreten der ersten Schmerzen an der Tibia. Bei der Sektion fand ich große Erkrankungsherde in beiden Lungen, in den Nieren und der Milz.

Aus allen den bezeichneten entzündeten Teilen ließen sich die Hefen züchten. Die Herde selbst boten sehr verschiedene mikroskopische Bilder dar. Der dickwandige Sack an der Tibia besteht außen aus dicken Lagen von Narbengewebe, dem innen sehr umfangreiche Schichten eines gefäßreichen Granulationsgewebes mit ungewöhnlich vielen Riesenzellen aufliegen. Die innersten Schichten erfahren eine eigentümliche Verflüssigung, die das bräunliche, eiterähnliche Material im Innern des Sackes darstellt, das schon bei der ersten Operation angetroffen worden ist und mikroskopisch aus Eiterkörperchen, sehr vielen großen protoplasmareichen Zellen mit endothelialem Kern und massenhaften Riesenzellen besteht.

Der später aus den Abszessen an Ulna und Rippe gewonnene Eiter enthielt sehr viel weniger Riesenzellen.

Die Herde in der Lunge setzen sich aus einem System kleinerer und größerer Erweichungshöhlen mit derben narbigen Wandungen, die Kohlenpigment enthalten, zusammen, der Inhalt der Kammern ist käseähnlich, vielfach trocken oder verkreidet. Der größte Herd befindet sich in der Spitze der rechten Lunge und ist hühnereigroß. Noch größer und kugelig rund, von fester, trockner, weißer Masse erfüllt sind die Herde in den Nieren, kleiner dagegen sind die Knoten in der Milz. Sie stellen wie die in der Niere eigentlich nur riesenhafte Kolonieen von Hefen dar. Vom Nieren- bezgl. Milzgewebe selbst sind darin nur dünne bindegewebige Septen erhalten, welche der ganzen Masse einen gewissen Zusammenhalt geben. In der Peripherie bemerkt man teilweise geringe Kernwucherung.

Ich habe Krankengeschichte und Sektionsbefund hier in etwas ausführlicherem Auszuge wiedergeben zu müssen geglaubt, weil immer wieder von neuem Versuche gemacht werden, meine Befunde umzudeuten und den Fall als solchen von generalisierter Sarkomatose auszugeben. Demgegenüber betone ich hier noch einmal ganz ausdrücklich, dass die Herde in den Lungen und den Nieren zwar durchaus ungewöhnlich sind, aber keineswegs irgend etwas mit Sarkombildung zu thun haben. Die Bildung des schiefrigen Narbengewebes in der Lunge, wie wir es sonst bei Tuberkulose antreffen, kennzeichnet die Veränderungen als das Produkt chronischer Entzündungsprozesse. Noch mehr tritt der entzündliche Charakter in den Knochenherden und den Hautulzerationen hervor. Dass die von mir isolierten Hefen die Ursache der ganzen Erkrankung sind, beweist 1. der Umstand, dass sie in allen erkrankten Teilen in ungeheurer Menge gefunden worden sind, 2. die Thatsache, dass diese Herde, soweit sie unter aseptischen Kautelen zur Untersuchung kamen, diese Hefen als einzige Lebewesen enthielten, insonderheit sich gänzlich frei von den gewöhnlichen Entzündungserregern wie Staphylokokken

und Streptokokken erwiesen. Ich muss auf diesen Punkt noch einmal besonders aufmerksam machen. Das erste Material, das in der Klinik gewonnen war, war nicht steril aufgefangen und auch hinterher keineswegs vor Berührung mit unsaubern Händen u. s. w. geschützt worden, so dass ich bei meinen mehrere Stunden nach der Exstirpation vorgenommenen Abimpfungen auf Nährböden gar nicht erwarten konnte, Reinkulturen zu bekommen. Aehnlich lag die Sache bei den Organen, die ich bei der 36 Stunden post mortem ausgeführten Sektion gewann. Wohl aber ergaben Abimpfungen aus Erkrankungsherden, die in meiner Gegenwart unter aseptischen Kautelen eröffnet wurden, Reinkulturen der Hefeart auf sämtlichen, sehr verschiedenartigen Nährböden.

Hiernach dürfte an der Thatsache, dass die Hefen auch die Aetiologie der Erkrankung bilden, wirklich nicht mehr zu zweifeln sein.

Ebenso dürfte nunmehr wohl endgültig feststehen, dass dieser ganze Krankheitsfall nicht als allgemeine Sarkomatose aufgefasst werden darf, sondern, dass wir darin eine bisher unbekannte Art der Entzündung und Degeneration der Gewebe vor uns haben. Eine gewisse Aehnlichkeit des Krankheitsbildes mit dem der Aktinomykose veranlasste mich, die von mir beschriebene, durch eine Saccharomycesart hervorgerufene Erkrankung als »Saccharomycosis hominis« zu benennen, welchen Namen auch Curtis, Sanfelice und andere acceptiert haben. Auf die sehr verschiedenartigen Gewebsveränderungen bei der Saccharomykosis komme ich noch einmal gelegentlich der pathogenen Wirkung der Hefen auf die Tiere zu sprechen.

Der Erreger der Saccharomycosis hominis, der Saccharomyces Busse, stellt eine meist kugelig gestaltete Hefe dar, deren einzelne Zellen in der Größe ganz außerordentlich variieren, im ganzen betrachtet und im Vergleich zu andern Hefearten verhältnismäßig klein erscheinen. In schnellwachsenden Kulturen haben die Kugeln einen mittelmäßigen Durchmesser von ungefähr 8 μ. Die einzelnen Hefezellen haben ein starkes Lichtbrechungsvermögen, so dass sie dem Glanze von Fetttröpfchen fast gleichkommen, nur mit dem Unterschiede, dass diesem Glanz sich ein leichter grünlicher Schimmer beimischt. Die Hefen aus jungen etwa 1—2 Tage alten Kulturen sind dabei vollkommen homogen. Bei zunehmendem Alter macht sich eine doppelte Veränderung bemerkbar: es tritt einmal an der Peripherie der Kugel eine doppelt konturierte, stark glänzende Zellmembran auf, und zum andern zeigt das Protoplasma eine zunächst feine, dann allmählich gröber werdende Körnung, deren einzelne kleine Kügelchen wohl konfluieren und schließlich ein oder mehrere Kügelchen bilden, die in der Hefe, wie etwa große Nukleolen in den Kernen großer Geschwulstzellen, durch hellen Glanz hervortreten. Diese glänzenden Kügelchen stellen höchstwahrscheinlich Oeltröpfchen dar, die sich zwar nicht bei allen, aber doch in vielen Hefezellen bilden. Während das Protoplasma etwas von dem anfänglichen Glanz junger Hefezellen verliert und dadurch dann die Membran deutlicher hervortreten lässt, scheint bei dieser auch eine gewisse Dickenzunahme mit der Zeit einzutreten. Die Dicke der Membran steht auch in einem gewissen Verhältnis zu der Größe der Hefezellen. In alten Kulturen bemerkt man aber oft gigantisch vergrößerte Formen mit sehr dünner Membran (Riesenhefezellen).

Neben der kugeligen Form trifft man in den Kulturen, allerdings verhältnismäßig selten, auch ovoïde Zellen, besonders in älteren Sprossverbänden.

In Kulturen, die bei hohen Wärmegraden bis zu 41° C. gezüchtet worden waren, habe ich ganz ausnahmsweise ein ganz geringes abortives Auswachsen der Kugeln zu kurzen Schläuchen angetroffen. cf. Photogramm 193.

Die Kulturen der Hefen auf sämtlichen Nährböden sind anfangs blendend weiß, auf Kartoffeln tritt bald eine graugelbe bis gelblich bräunliche Farbe auf, ebenso verändern sie auf dunkeln Nährböden, wie Pflaumendekoktgelatine, Malzgelatine und Malzagar nach einigen Tagen die Farbe und nehmen ein graues, schließlich fast schwärzliches Aussehen an. Ich bezweifle, dass es sich bei der Farbenveränderung um einen durch die Lebensthätigkeit der Hefezellen erzeugten Farbstoff handelt, schließe vielmehr aus dem Umstand, dass die Kulturen auf Bouillongelatine und Agar dauernd weiß bleiben, dass die Verfärbung auf Kartoffeln und den dunklen Nährböden auf eine Aufnahme eines in den Substraten enthaltenen Farbstoffes zurückzuführen ist.

Die Pilze sind nicht sehr wählerisch bezüglich der Ernährung, sie wachsen auf allen gewöhnlichen Nährböden, bevorzugen aber leicht saure, zuckerhaltige oder mit Glycerin versetzte Nährböden und Kartoffeln. Verhältnismäßig am schlechtesten wachsen sie auf Blutserum und Agar. Einen ganz vorzüglichen Nährboden giebt auch eine Abkochung von Backpflaumen mit einem Zusatz von Gelatine oder Agar.

Auch bezüglich der Temperaturen sind die Hefen ebenso anspruchslos wie in betreff der Nahrung, sie gedeihen vortrefflich bei gewöhnlicher Zimmertemperatur, wachsen auch noch bei 10°, ja bei 6° C., entwickeln sich aber viel schneller bei höheren Wärmegraden, insonderheit bei 37° C. Bei Temperaturen über 40° C. nimmt das Wachstum merklich ab, und es treten allerlei abortive Zellformen auf.

Die Kultur ist anfangs kuppelförmig, wie eine Halbkugel, bei zunehmender Größe flacht sich die Kuppel mehr ab, indem die Ausdehnung in der Fläche am Boden, die in der Höhe erheblich überwiegt. In Ausstrichkulturen konfluieren die Kolonieen schnell zu einem einzigen dicken Wulst, in dem die Verschmelzungslinien bald verschwinden und zwar um so schneller je feuchter die Nährböden sind. In der gleichmäßigen glatten Oberfläche des Wulstes sieht man nach einiger Zeit von neuem kleine Protuberanzen sich erheben, an Stellen, wo offenbar einzelne Zellgruppen infolge günstiger Ernährungsbedingungen besonders energisch von neuem zu wachsen beginnen.

Bei schwacher Vergrößerung sehen die Kulturen fast schwarz aus, bei stärkerer Vergrößerung erkennt man die einzelnen Kugeln in regelmäßiger Schichtung.

Stichkulturen zeigen eine nagelförmige Gestalt.

In zuckerhaltigen Nährböden rufen die Hefen sehr lebhafte Gärung hervor, als deren Produkt Alkohol und Kohlensäure geliefert wird.

Die Gärung tritt besonders lebhaft im Brütofen bei 37° C ein. Kerne lassen sich mit dem von Möller angegebenen Verfahren (s. o.) leicht und ohne Mühe nachweisen. cf. Photogramm 192.

Sporenbildung habe ich trotz Aussaat von lebenskräftigen Kulturen auf Gipsblöcke und destilliertes Wasser nicht beobachten können.

Das Aussehen der Hefen ändert sich nun beträchtlich, wenn dieselben in den Tierkörper eingebracht werden. Dort bildet sich nämlich sehr schnell eine Kapsel, die die einzelnen Zellen wie ein weiter Mantel umgiebt. Die Kapsel ist anfangs absolut hell und homogen und fällt zunächst nur dadurch besonders auf, dass ein anscheinend breiter freier

Raum, die in der Mitte gelegene, mit Membran versehene Zelle umgiebt. In frei herum schwimmenden Hefen kann man die Kapseln gewöhnlich an der glänzenden äußeren Kontur erkennen.

Prachtvoll lässt sich diese Kapsel im frischen Präparat durch einen Zusatz von 1—3 proz. Essigsäure zur Anschauung bringen, dann hebt sie sich scharf und bestimmt von der Umgebung ab und lässt einen leicht grünlichen Schimmer erkennen.

Nach dem Zusatz von Essigsäure tritt auch oft deutlicher als vorher eine konzentrische Schichtung in den Kapseln, besonders den breiteren auf, cf. Photogramm. Diese Kapseln lassen die Hefen im tierischen Gewebe für jeden, der solche noch nicht gesehen hat, ganz außerordentlich fremdartig erscheinen und veranlassen verkehrte Deutungen. Sieht man unbefangen ein derartiges Präparat, so wird man zunächst das ganze Gebilde für eine große Zelle ansehen, deren Kern von der eigentlichen Hefezelle, deren Leib von der Kapsel gebildet wird.

Da nun die großen Hefen auch von sehr großen Kapseln, die kleinen dagegen nur von minimalen Kapseln umgeben, oder überhaupt nackt sind, so trägt gerade die Kapsel dazu bei, die Vielgestaltigkeit der parasitären Hefen, die ganz enormen Größenunterschiede der einzelnen im Gewebe vorkommenden Formen noch erheblich zu vermehren.

Die Auffindung parasitärer Hefen im Gewebe gelingt am besten ein für allemal im frischen Präparate. Die Parasiten zeichnen sich schon durch den leuchtenden Glanz vor den Gewebszellen aus und treten unter diesen noch deutlicher nach Zusatz von Natronlauge hervor. Dann hellen sich die Gewebselemente bis auf kleine Reste auf, während die Hefen, widerstandsfähig gegen Natronlauge, ihr früheres Aussehen behalten.

Gegenüber dieser schnellen und einfachen Methode erweisen sich alle bisher angebenen Färbungsverfahren als nur mangelhaft. Mit den gewöhnlichen Kernfärbemitteln, wie Karmin, Hämatoxylin färben sich die Hefen überhaupt nicht. Mit den Anilinfarbstoffen, die zur Kernfärbung verwandt werden, färben sie sich wie die Gewebskerne selbst oder nur so wenig different, dass es nur dem Kenner möglich wird, in Fuchsin oder Saffraninpräparaten die Mehrzahl der Hefen von den Gewebskernen zu unterscheiden. Bei einfachen Färbungen mit Methylenblau- oder Gentianaviolettlösungen wird die Unterscheidung noch schwieriger, während in einfach mit Karmin oder Hämatoxylin gefärbtem Schnitte überhaupt nichts Auffälliges zu bemerken ist, außer dass die vakuolenartigen Lücken in den Zellen und zwischen diesen die Aufmerksamkeit des Beschauers auf sich ziehen könnten. Um nun die Gewebsveränderungen und die Hefen zugleich zu studieren, habe ich die Gewebskerne mit Hämatoxylin oder noch besser mit Hämateïn vorgefärbt und dann Nachfärbung mit sehr dünner Fuchsinlösung nachfolgen lassen, am besten nach folgender Vorschrift:

Hämateïnlösung 15 Minuten,
Abspülen in Brunnenwasser 5 Minuten,
Dünne Karbolfuchsinlösung (Ziehlsche Lösung, einmal zu 20 Teilen destill. Wasser) $^{1}/_{2}$—24 Stunden,
Entfärben in Alkohol, wenige Sekunden bis einige Minuten,
Absol. Alkohol,
Xylol, Kanadabalsam.

Hierbei treten, wenn man die Entfärbung richtig getroffen hat — und das gelingt bei einiger Uebung sehr leicht und sicher —, die Hefen

als leuchtend rot gefärbte Körper neben den blau gefärbten Gewebskernen deutlich hervor. Allerdings bemerkt man bei genauerem Studium, dass längst nicht alle Hefen, sondern nur ein Bruchteil derselben gefärbt sind. Aber immerhin liefert die Methode schöne Bilder und ist zum Nachweis von Hefen im Gewebe wohl zu verwenden. Nicht dagegen eignet sich dies Verfahren, die Form und feinere Strukturverhältnisse zu studieren, denn die Hefen schrumpfen in dem Alkohol und Xylol wirklich fast bis zur Unkenntlichkeit, so dass man vielfach gar nicht imstande ist, die eigentliche Hefezelle von der Kapsel zu unterscheiden.

Schöne Strukturbilder der Hefen erhält man, wenn man die Schnitte in Glycerinleim, Laevulose oder Sirupus simplex einlegt; allerdings empfiehlt es sich dann nicht mit Fuchsin zu färben, weil der Farbstoff in diesen Lösungen leicht schwindet. Man lässt die Hefen entweder ungefärbt oder färbt schwach mit Eosin oder Bismarckbraun. Also folgendermaßen:

Hämateïnlösung 15 Minuten.
Auswaschen in Wasser 5 Minuten,
Bismarckbraunlösung 5 Minuten,
Entfärben in Alkohol,
Destill. Wasser,
Einlegen in Sirup. spl.

So sind die Präparate hergestellt. von denen die Photogramme 194 und 195 genommen sind; diese beweisen mehr als lange Auseinandersetzungen, dass hierbei in der That die Feinheiten in der Struktur der Hefen wie ihrer Kapseln hervortreten. Die Mannigfaltigkeit der Formen der Kapseln möchte ich hier lieber durch eine Zeichnung als durch viele Worte wiedergeben. Man sieht, dass die Kapsel bald einfach bald konzentrisch geschichtet sein kann, und dass diese Schichtung selbst noch wieder in sehr verschiedener Weise angeordnet ist.

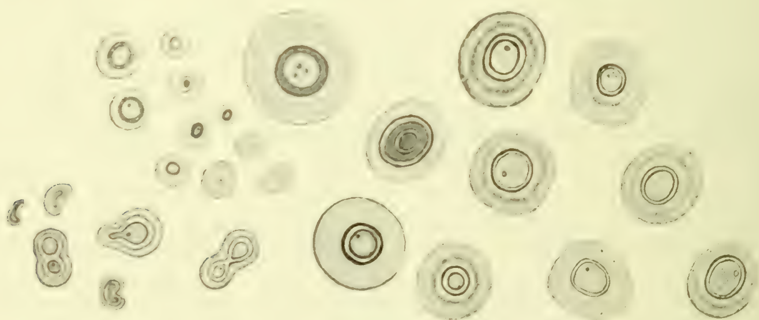
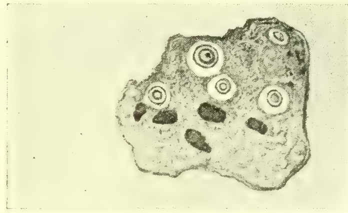


Fig. 1.

Die Beschreibung der Formen würde durchaus lückenhaft sein, wenn ich nicht noch einer bestimmten Formengruppe Erwähnung thun wollte, die sowohl in frischen, als auch in gefärbten Präparaten, und zwar in Kanadabalsampräparaten ebenso wie in weniger geschrumpften, mit großer Regelmäßigkeit und in nicht unbedeutender Zahl angetroffen wird. Es sind das eigentümliche Sichelfiguren, die in sehr verschiedener Größe und mannigfaltigen Formen in Saccharomykoscherden angetroffen werden. Diese Sichelformen liegen wie die eigentlichen Hefen nackt oder von einer Kapsel umgeben im Gewebe, sie entstehen auf ver-

schiedene Weise, einmal dadurch, dass die Hefekugel von ihrem Volumen einbüßt und schrumpft und sich dann einbuchtet, ähnlich wie ein Gummiball, der nur teilweise mit Luft gefüllt ist, zum andern bilden sich beim Zerfall von Hefezellen Fragmente der widerstandsfähigen Membran, die Teile eines Kugelmantels vorstellen und, ähnlich wie die Stücke einer zerbrochenen Nussschale, nun allerlei Figuren bilden, deren Mannigfaltigkeit noch dadurch vergrößert wird, dass sie verschiedenartig erscheinen je nachdem, ob man sie von der Fläche oder von der Kante sieht. Ich halte es für ganz außerordentlich wichtig, auf diese Sichelformen besonders aufmerksam zu machen, weil gerade diesen Formen bei der Bestimmung zweifelhafter Parasiten, insbesondere der Zelleinschlüsse bei den Karzinomen so besondere Wichtigkeit beigelegt worden ist. Ich halte es aus diesem Grunde für angebracht, auch von diesen durch die Hefen gebildeten Sichelformen einige hier abzubilden (cf. Fig. 3).



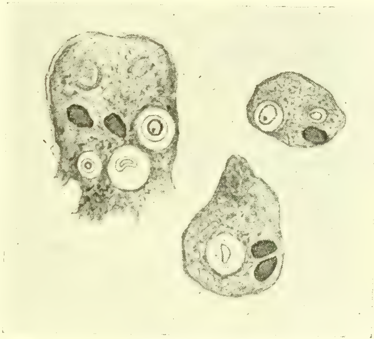


Fig. 2.

Die Gewebsveränderungen, die Saccharomyces Busse beim Menschen macht, sind sehr verschiedenartig, das Gewebe reagiert in sehr wechselnder Weise darauf. In einzelnen Knochenherden trat eine schnelle eitrige Schmelzung ein, der Eiter unterschied sich makroskopisch zum Teil gar nicht von gewöhnlichem Streptokokken- oder Staphylokokkeneiter, mikroskopisch war immerhin die Beimengung der Riesenzellen auffällig.

In dem ersten Knochenherde an der Tibia trat, offen bar weil die Frau im Beginn der Krankheit noch mehr widerstandsfähig war, ein mehr chronischer Verlauf der Entzündung hervor, indem dicke Lagen eines schwammigen, an Riesenzellen reichen Granulationsgewebes und dicke Lagen von derbem Narbengewebe gebildet wurden. Aehnlich chronische Veränderungen zeigen die größeren Herde in der Lunge. Andrerseits finden sich in den großen Saccharomykoseherden in den Nieren und der Milz fast gar keine Reaktionen von seiten des Gewebes. Die entzündlichen Veränderungen sind minimal, die Herde erscheinen als Riesenkolonieen von Hefen in dem Gewebe, das sich diesen Eindringlingen gegenüber fast passiv verhält.

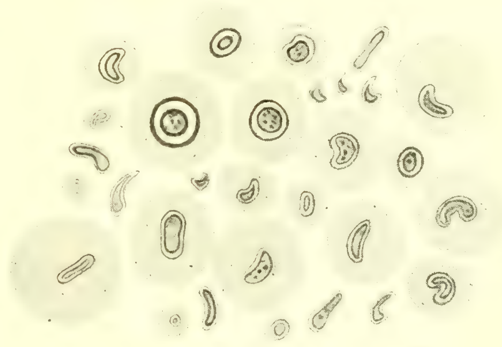


Fig. 3.

Aehnliche Resultate liefern auch die Impfungen bei den Tieren. Die Saccharomyces Busse sind pathogen für Mäuse und Ratten. Die Tiere erliegen der Infektion nach sehr verschieden langer Zeit.

Bei Einimpfung großer Mengen von Hefen stirbt die Maus unter Umständen schon nach wenigen Tagen. In diesem Falle tritt der Tod ganz regelmäßig an Erstickung ein, weil große Mengen von Hefen in den kleinen Kreislauf verschleppt werden und hier die Kapillaren verstopfen. In den allermeisten Fällen trat der Tod bei Mäusen etwa 3 Wochen nach der Infektion ein. Die Hefen finden sich dann 1. in der Impfstelle, also unter der Rückenhaut, oder in der Bauchhaut und dem Fettgewebe in der Bauchhöhle, besonders den großen Fettlagern in der Umgebung der Samenblasen bei Mäuseböcken. Sie bilden glasige, durchscheinende Verdickungen, die an das Aussehen von Myxomen erinnern und wirklich einen geschwulstartigen Eindruck machen. Die mikroskopische Untersuchung lehrt dann aber, dass die scheinbare Geschwulst, nicht, wie erwartet, durch eine Vermehrung der Gewebselemente, sondern durch eine massenhafte Anhäufung und Wucherung von Saccharomyceten geliefert wird, denen gegenüber sich das tierische Gewebe verhältnismäßig passiv verhält. Man bemerkt in diesen oft haselnussgroßen Knoten nur feine Bindegewebsfäden und anastomosierende Zellen, die die Parasiten gewissermaßen in ihrer Lage fixieren.

2. In den Lungen: Die Hefen liegen nicht mehr ausschließlich in den Blutgefäßen, sondern auch in dem umgebenden Gewebe und in den Alveolarräumen. Die entzündlichen Erscheinungen sind auch hier unerheblich und beschränken sich meist nur auf geringe kleinzellige Infiltration in den Bindegewebszügen und Desquamation von Alveolarepithelien.

3. In den Nieren: Hier sind die Blastomyceten als kleine weiße Knötchen makroskopisch zu erkennen, sie nehmen große Teile der Glomeruli ein, deren Kapsel sie durchbrechen, dann liegen sie innerhalb des Gewebes und in den Harnkanälchen. Gelegentlich sind kleine Arterien in der Marksubstanz so vollkommen verstopft, dass der dazu gehörige keilförmige Bezirk der Niere nekrotisch ist und Veränderungen darbietet wie die embolischen Nekrosen, die sogenannten Infarkte.

4. In anderen Organen trifft man vereinzelte kleinste Herde, wie in dem Herzmuskel, in der Leber, in der Milz. Ich habe aber niemals gesehen, dass hier größere Erkrankungsherde entstanden wären.

Dauern die Infektionen länger, etwa 2—3 Monate, so sind die Organveränderungen erheblich stärker, man sieht dann in den Lungen lebhafte Zellwucherungen mit Bildung von Riesenzellen, in den Alveolen sieht man zahlreiche desquamierte Epithelien. An einzelnen Stellen erscheint die Gewebswucherung so stark, dass das Gefüge der Lunge dadurch vollkommen verwischt ist. In diesen Herden trifft man verhältnismäßig wenig Hefen an. Ebenso wird in den Nieren das oben beschriebene Bild durch stärkere interstitielle Wucherungen und narbige Prozesse kompliziert.

Petersen & Exner[41] haben in diesem Stadium massenhafte Hefen im Urin gefunden, die zuweilen in so großer Anzahl hier aufgetreten sind, dass der Urin als dicke, breiige, weiße Masse erschienen ist.

An der Impfstelle finden sich bei chronischem Verlauf manchmal gar keine Hefen, besonders dann, wenn die hier entstandenen Hefetumoren aufgebrochen und abgestoßen sind, oder aber es bilden sich große, bis zum Tode weiter wachsende Knoten, von glasigem Aussehen

und markiger Konsistenz, wie solcher hier, an der Injektionsstelle in den Bauchdecken entstanden, in Fig. 4 abgebildet ist.

Unabhängig davon, ob nun diese Pseudotumoren verschwinden oder bleiben, bilden sich in den innern Organen die Veränderungen weiter aus und an diesen beteiligt sich bei länger dauernden Infektionen auffälligerweise in hervorragendem Maße das Gehirn. Hier finden sich grauweiße Saccharomykoseherde, die wirklich ganz ungeheure Dimensionen erreichen können und bald an der Oberfläche bald im Gehirn selbst, oft an mehreren Stellen, zur Entwicklung kommen.

Petersen & Exner, die auch eine sehr gute Abbildung davon bringen, berichten, dass bei einer Maus die Hefenwucherung im Gehirn so stark gewesen ist, dass sie zu einer Sprengung des Schädels geführt hat. Bei der Sektion zeigte sich der Schädel in toto erheblich vergrößert, mit einer Ausbuchtung nach hinten und oben, sämtliche Nähte waren gelockert, am stärksten die Pfeil- und Lambdanaht, an denen die Knochenränder bis zu 1 mm auseinandergewichen waren (S. 774).

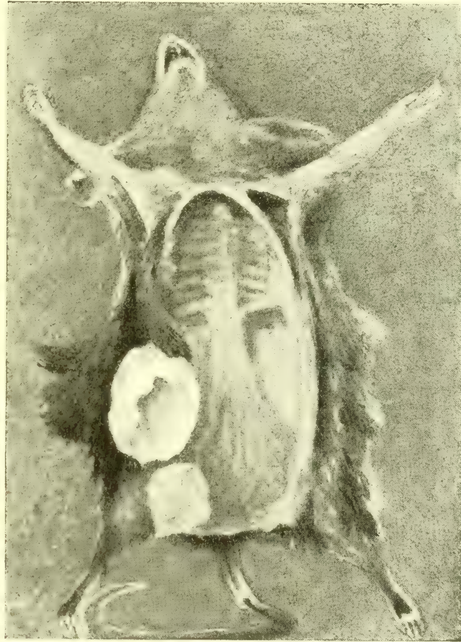


Fig. 4.

Fast unverständlich scheint es, dass trotz dieser ungeheuren Wucherung und mächtigen mechanischen Wirkung das die Herde umgebende Gewebe sich den Parasiten gegenüber fast vollkommen passiv verhält. Nur bei einzelnen Herden bemerkt man einen gewissen Grad von kleinzelliger Infiltration.

Eines eigenartigen bei Ratten beobachteten Infektionsverlaufes muss ich hier noch Erwähnung thun, weil derselbe uns das Verständnis für den Ablauf einer ganzen Reihe von chronischen Infektionskrankheiten zu gewähren im stande ist.

Von mehreren Ratten, die ich mit Saccharomyces Busse geimpft hatte, gingen einige unter den eben geschilderten Symptomen und Veränderungen innerhalb der nächsten Wochen ein. Drei weibliche Tiere dagegen schienen sich wieder zu erholen und lebten durch Monate hindurch, als wären sie völlig gesund. Sie wurden trächtig, und alle drei gingen dann schließlich, nachdem sie geworfen hatten, während sie noch die jungen Ratten säugten, im 5., 6. und 10. Monat nach der Impfung ein. Während des Säugegeschäfts magerten die Tiere plötzlich mächtig ab, und verfielen, auch wenn wir die Jungen schleunigst absetzten. Bei der Sektion fand sich nun übereinstimmend, dass die Bauchhöhle, in die die Tiere geimpft waren, frei von Veränderungen war und keine Hefen enthielt. Ebensowenig fanden sich in den Nieren und Lungen Erkrankungsherde, wohl aber im Gehirn. Hier traf ich bei allen drei Ratten bis erbsengroße Knoten.

Infektionsverlauf und Untersuchungsbefund ist hier offenbar in folgender Weise zu deuten: Die Pathogenität der Hefen reichte nicht hin, die gesunden und kräftigen Tiere erheblich zu schädigen. Aber auch die Gewebssäfte besaßen nicht Kraft genug, die Hefen abzutöten. Es blieb ein Teil derselben lebend im Körper zurück, aber offenbar ohne sich, wenigstens irgendwie erheblich, vermehren zu können. Eine Vermehrung wurde nach dem übereinstimmenden Krankheitsverlauf in den drei Fällen erst möglich, als an den Körper besondere Anforderungen, wie das Austragen und Säugen der Jungen, gestellt wurden, die die Kräfte absorbierten und die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabsetzten. In diesem Stadium haben erst, wie es scheint, die Hefen in dem ihnen besonders zusagenden Gehirn zu wuchern begonnen.

Diese meiner Ansicht nach sehr lehrreichen und überzeugenden Versuche zeigen, dass in dem Kampfe zwischen Krankheitserreger und Körper beide Gegner durch lange Zeit hindurch sich gegenseitig, so zu sagen, das Gleichgewicht halten können, derart, dass weder der Körper nennenswert leidet noch auch die Krankheitskeime im Körper abgetötet werden. Dies Verhältnis ändert sich aber sofort, wenn durch irgend welche Umstände eine Schwächung des Körpers bewirkt wird, dann gewinnen die bis dahin ruhenden Krankheitskeime die Oberhand und beginnen ihre schädigenden Wirkungen zu entfalten.

Wir haben bei diesen Versuchen ganz ähnliche Bedingungen wie in dem Krankheitsfalle K, aus dem die Hefen gewonnen wurden. Auch hier bei dieser schwächlichen Frau waren die Blastomyceten schon seit langem im Körper anwesend, — dafür sprechen geschwürige Hauterkrankungen, die schon in früheren Jahren vorübergehend beobachtet worden sind. — Der Körper konnte sich aber der Eindringlinge erwehren, bis Schwangerschaft und Geburt ihm die Kraft zu energischer Bekämpfung der Parasiten benahmen. Ueber die Eingangspforte der Erreger lässt sich nichts ganz Genaues aussagen, ich glaube aber nicht, dass die Hauterkrankung im ganzen Krankheitsbilde das Primäre ist, wie Buschke[9] dies annimmt.

Gegen diese Annahme Buschkes sprechen auch die Tierversuche, denn die Infektion der Ratten und Mäuse gelingt nur durch direkte Einbringung der Hefen in den Körper, wie und wo dies geschieht, ist gleichgiltig; die Infektion ist mir nicht gelungen durch Verfüttern von Hefekulturen, durch Einreiben der Hefen in die wund rasierte Körperhaut oder durch Ausstreuen der Hefen in dem Käfig der Tiere.

Für Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen, Hühner und Tauben sind die Hefen garnicht oder nur in sehr geringer Weise pathogen.

Der zweite Fall von Saccharomycosis hominis ist im Jahre 1895 durch Professor Curtis[22, 23] in Lille beobachtet und unter dem Titel Saccharomycose humaine beschrieben worden.

Bei einem jungen Manne bestanden multiple Tumoren in der Schenkelbeuge und dem Halse, die makroskopisch wie erweichte Myxosarkome aussahen und mikroskopisch aus zum Teil sehr zellenreichem Schleimgewebe bestanden, in dem Curtis die bekannten »Zelleinschlüsse« in großer Menge fand. Die Entstehung der Krankheit wurde nicht ermittelt; es traten nach der Exzision der anfänglich beobachteten Geschwülste Abszesse in der Leistengegend auf, und 10 Monate nach der Exzision verstarb der Patient unter meningitischen Erscheinungen, eine Sektion ist leider nicht gemacht worden. Die »Zelleinschlüsse« ließen sich durch Kultur zur Vermehrung bringen und erwiesen sich als eingekapselte

Hefen. Daneben kamen noch nackte Hefen vor, die häufiger oval als kugelförmig gestaltet waren und einen Durchmesser von 3—6 μ hatten. Die eingekapselten Hefen waren gewöhnlich sehr viel größer. Eine Membran war bei beiden Formen deutlich.

Die Hefe, von Curtis als Saccharomyces subcutaneus tumefaciens bezeichnet, liefert weiße Kolonieen, die auf sauren und neutralen Nährböden sehr rasch und üppig, auf alkalischen aber sehr langsam wachsen. Gelatine wird nicht verflüssigt und in flüssigen Substraten wird niemals eine Kahmhaut gebildet. In zuckerhaltigen Flüssigkeiten erregen sie Gärung, deren Produkt Alkohol und Essigsäure ist. Die einzelnen Hefen sind oval oder kugelförmig und enthalten vielfach kleine, hellglänzende Körperchen im Innern. Auf sauren, zuckerhaltigen Nährböden bilden sie oft große Kapseln und liefern dadurch Formen, die sich durch nichts von den parasitären Formen unterscheiden.

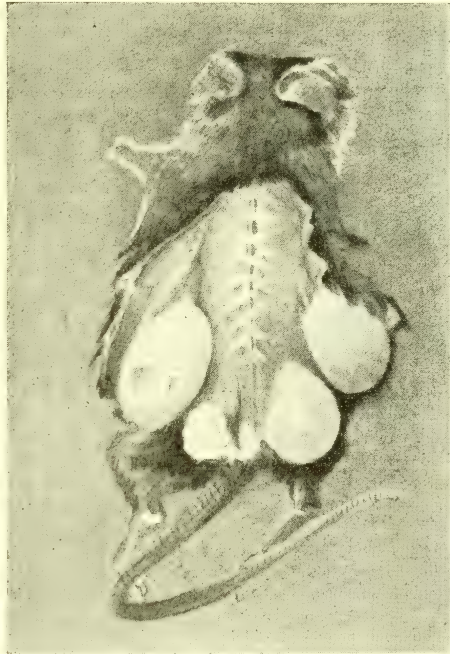


Fig. 5.

Der Saccharomyces subcutaneus tumefaciens ist pathogen für Ratten, Mäuse und Hunde, in geringem Maße dagegen für Kaninchen, gar nicht für Meerschweinchen. Bei Kaninchen rufen Einimpfungen lokale Eiterungen hervor, in dem Eiter finden sich spärliche, kultivierbare Hefen. Intravenöse Injektionen verlaufen reaktionslos. Bei Hunden entstehen nach Injektion größerer Dosen hochgradige Entzündungen.

Bei Ratten und Mäusen bilden sich sowohl an der Impfstelle wie auch in den verschiedensten inneren Organen große, glasig durchscheinende Knoten, die wirklich ganz wie Geschwülste und zwar Myxosarkom aussehen, aber, wie auch Curtis sagt, keinen Anspruch auf die Bezeichnung »Geschwulst« haben.

»Nous emploierons au cours de cette description les mots: tumeur, néoplasme, à défaut d'autres; toutefois il est bien entendu, qu'il ne s'agit nullement ici de tumeurs ou néoplasmes au sens histologique du mot, mais de simples végétations parasitaires au sein des tissus.« (Curtis 1895, S. 463).

Denn auch bei Curtis bestehen diese Knoten aus einer Anhäufung von Hefen im Gewebe, die Curtis folgendermaßen beschreibt:

Ce n'est pas néoplasme, mais une véritable culture du microorganisme sur le vivant. Toute la masse n'est formée que par une énorme agglomération de parasites munis de leur capsules gélifiées et tellement tassées, que c'est à peine si l'on voit au milieu d'eux les vestiges du tissu conjonctif envahi. (Curtis 1895, S. 464 und 465).

Diese geschwulstähnlichen Anhäufungen können exulzerieren und verschwinden. Die Aufnahme und Verschleppung der Hefen durch die

Blutgefäße in fremde Organe erfolgt nicht in dem ausgedehnten Maße wie bei Impfungen mit meinen Hefen, wahrscheinlich deshalb, weil der Saccharomyces tumefaciens Curtis im allgemeinen größer ist als der Saccharomyces Busse. Kommen aber Ansiedelungen in den Lungen oder, was sehr viel seltener ist, in den Nieren vor, so entstehen auch in diesen Organen cirkumskripte weiße Knoten, die vollkommen wie Sarkommetastasen aussehen und unter Umständen große Abschnitte einnehmen.

Hier in der nebenstehenden Figur 6 habe ich je eine Lunge von 2 verschiedenen Mäusen abgebildet, die $2\frac{1}{2}$ bez. 2 Monate nach Einbringung des Saccharomyces tumefaciens unter die Rückenhaut gestorben sind. Man wird sich an dem Bilde überzeugen, dass diese Saccharomykoseherde thatsächlich wie große Sarkommetastasen aussehen. Bei den großen Knoten war an der Oberfläche noch eine zentrale Delle vorhanden, wie wir sie ganz gewöhnlich bei den Krebsmetastasen antreffen und als Krebsnabel bezeichnen.

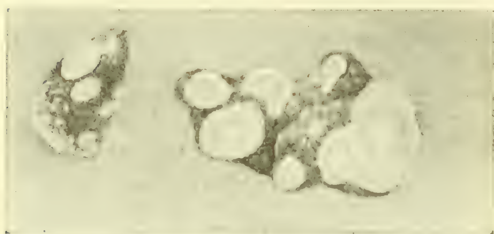


Fig. 6.

Die Kapseln des Saccharomyces subcutaneus tumefaciens sind durchschnittlich viel größer als die von meinen Hefen gebildeten, bei der Behandlung der Schnitte mit der von mir angegebenen Färbung (Hämateïn und Fuchsin) färben sich die Parasiten prachtvoll rot, die Kapseln nehmen bei der Schrumpfung vielfach Stechapfel- oder Sternform an. Auch nach GRAM bleiben die Blastomyceten gefärbt. CURTIS selbst hat sehr schöne Doppelfärbungen auf folgende Weise erzielt:

1. Färben der Kerne mit Lithionkarmin in gewöhnlicher Weise.
2. Gegenfärbung mit Methylviolett 10 Min.
   (Methylviolett 6 B gesättigte alkohol. Lösung 1 g)
   (Kalilauge 1:10000 9 g)
3. Einlegen in Acid. pyrogall. 1 proz. 1 Min.
4. Alkohol-Alkohol absol.-Xylol. Kanadabalsam.

Die übrigen bisher beim Menschen beobachteten Fälle von Saccharomycosis sind nicht ganz so klar gestellt und nach allen Richtungen hin so gründlich untersucht wie die beiden eben angeführten. Zunächst haben ebenfalls im Jahre 1895 CORSELLI & FRISCO[21] aus der bei Lebzeiten gewonnenen Flüssigkeit von einem Hydrops ascites chylosus eine weiße Hefe züchten können, die sich nach dem Tode des Mannes bei der Sektion auch aus den Drüsen des Mesenteriums hat isolieren lassen, und die für Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde pathogen ist. Die Autoren deuten sowohl die Knoten im Netz und Mesenterium des Kranken wie auch die durch Impfung erzeugten »Neoplasmen« bei den Tieren als Sarkom. Die hiervon gegebenen Beschreibungen sind so summarisch gehalten, dass sich niemand über das, was den Autoren vorgelegen hat, ein Urteil bilden kann. Auch für die Bestimmung der Hefenart kann man aus der Arbeit nur die auffällige Angabe entnehmen, dass sie auf alkalischem, nicht auf saurem Nährboden gedeiht, dass ferner auch ihr Gärungsvermögen sehr problematischer Natur ist.

Die Arbeiten, welche die bösartigen Geschwülste auf Blastomyceten als Erreger zurückzuführen versuchen, möchte ich später im Zusammenhang in einem besonderen Abschnitte behandeln. Ich wende mich deshalb zunächst zu einigen weiteren in der Litteratur mitgeteilten Blastomykosen und deren Erregern. Von Gilchrist[25] bezgl. von Gilchrist & Royal Stoke[26] liegen mehrere Arbeiten vor, die sich mit Hautblastomykosen beschäftigen. Unter dem Titel »A case of Pseudo-Lupus vulgaris caused by a blastomyces« ist eine sehr chronische, sich über 10 Jahre hinziehende Hauterkrankung beschrieben, die unter Bildung von Knötchen und Exulzerationen schließlich zur Vernarbung geführt und sich über Gesicht, Handrücken, Scrotum, Schenkel und Hals ausgebreitet hat. In der Haut fanden sich zur Eiterung führende Infiltrationsherde mit Riesenzellen und zahlreichen großen Zelleinschlüssen, die sich kultivieren ließen. Sie wuchsen am besten auf Glycerinagar und Kartoffeln, ferner ebenfalls gut auf Würzegelatine und Würzeagar, Gelatine, Agar, Bouillon u. s. w. Milch bringen sie nicht zur Gerinnung, ebensowenig sind sie imstande, Zucker zu vergären. Sie bilden kleine weiße Kolonieen, die dann Fäden in die Nachbarschaft senden und auch Luftmycelien formieren, aber keine eigentlichen Fruchthyphen aufweisen. Im Tierkörper tritt eine Mycelbildung nicht auf. Gilchrist & Stoke zählen diesen Parasiten trotz seiner Mycelbildung den Blastomyceten zu, während Buschke[9], der auch seinerseits mit den Kulturen desselben experimentiert hat, den Pilz selbst zwar den Oidien zuzählt, jedoch die Veränderungen, die er bei Mensch und Tier erregt, den Blastomykosen der Haut zurechnen möchte, weil die Veränderungen mehr den durch Hefen als den durch Oidien (z. B. Soor) hervorgerufenen Krankheitsbildern gleichen.

Ich habe meinerseits den Organismus hier angeführt, trotzdem er ja unzweifelhaft zu den Oidien gehört, weil die Autoren in den Titeln ihrer Arbeiten die Erkrankungen als Blastomykosen bezeichnen.

Die Pilze sind pathogen für Hunde, Pferde, Schafe, Meerschweinchen und wie Buschke anführt auch für Mäuse. Es entstehen Knoten entweder an der Impfstelle oder in anderen Organen, besonders den Lungen, wo sie wie Geschwulstmetastasen aussehen, sich bei mikroskopischer Betrachtung aber als chronische, durch zahlreiche eingekapselte Parasiten verursachte Entzündungsherde ausweisen.

Gilchrist[25a] führt noch einige andere Hauterkrankungen beim Menschen an, die er für Blastomykosen ausgiebt, weil er darin ganz ähnliche Körper angetroffen hat, wie in dem eben berichteten Fall. Da aber keine Kulturen angestellt worden sind, lässt sich über die Natur dieser »Zelleinschlüsse« nichts Sicheres aussagen.

Ganz ähnliche Hauterkrankungen wie Gilchrist hat im Jahre 1899 auch Hectoen[27] beobachtet und in dem Falle, in welchem ihm frisches Material zur Verfügung stand, auch die Erreger der Krankheit kultivieren können. Sie bilden im Gewebe doppelt konturierte Kugeln, auf den Kulturen vermehren sie sich in der Regel durch Sprossung, doch kommen auch Mycelien vor. Trotz dieser Aehnlichkeit findet Hectoen doch auch Unterschiede gegenüber den von Gilchrist kultivierten Parasiten und ist der Ansicht, dass die Organismen sich nahe stehen, aber doch verschiedene Arten darstellen.

Bei den Ratten rufen die Hefen Eiterung hervor, und führen innerhalb von 5 Tagen den Tod herbei.

Eine Rosahefe hat Stöwer[63] aus dem Sekrete mehrerer Fälle von eigenartiger sehr hartnäckiger Entzündung der Conjunctiva und Cornea gezüchtet. Wie weit diese Hefe wirklich die Ursache der Augenerkrankung gewesen ist, muss noch dahingestellt bleiben, da es Stöwer bisher nicht gelungen ist, bei Tieren damit eine Conjunctivitis hervorzurufen.

Dagegen ist es Stöwer mit Saccharomyces Busse und Saccharomyces tumef. Curtis bei Kaninchen und Meerschweinchen gelungen, durch Injektion in die vordere Augenkammer sehr hochgradige Hypopyonkeratitis hervorzurufen. Bei Injektion des Saccharomyces Busse in den Glaskörper bemerkten Stöwer und ich Trübungen des Glaskörpers und weiße Flecken auf dem Augenhintergrund wie bei Retinitis albuminurica. Bei einem 10 Monate nach der Impfung getöteten Meerschweinchen fand ich eine graue bindegewebige Membran im Glaskörper, in der eingekapselte Hefen lagen, die sich ohne Schwierigkeit daraus züchten ließen. Sie waren also auch in einem ihnen sonst nicht zusagenden Tierkörper 10 Monate hindurch lebend geblieben.

Weiterhin gelang es Lundsgaard[32], eine schwere Augenentzündung bei einem 34jährigen Manne auf eine Hefe zurückzuführen. Es handelte sich um eine schwere Hypopyonkeratitis, die in dem Eiter viele Hefen enthielt. Diese wuchsen bei wiederholten Aussaaten auf Agar-Agar in Reinkultur und riefen bei Verimpfung auf Meerschweinchen Eiterung an der Impfstelle wie in den Lymphdrüsen hervor. Bei Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen entstand nach Einbringung der Hefen in die Cornea eine graue Verfärbung derselben.

Wie Stöwer bei der hartnäckigen Conjunctivitis, so haben Colpe[20] & Buschke[18] bei langdauernder chronischer Endometritis in dem Ausflusse sehr zahlreiche Hefen gefunden. Colpe gelang es durch Salicyl und Borsäurelösungen, die auf Hefen erfahrungsgemäß stark entwicklungshemmend und schädigend wirken, den sonst allen therapeutischen Maßnahmen trotzenden Katarrh zu beseitigen, und er macht es dadurch einigermaßen wahrscheinlich, dass die Hefen die Erreger des Katarrhs gewesen sind.

Buschke hat aus einem Cervikalfluor, in dem sich große Mengen von Hefen aber keine Gonokokken vorfanden, diese Hefen kultiviert. Sie wachsen als weiße Hefe auf gewöhnlichen Nährböden und nehmen auf Kartoffeln mit der Zeit eine gelblich-braune Färbung an. Für Meerschweinchen sind sie pathogen, sie bilden an der Infektionsstelle entweder einen großen Knoten oder ein Infiltrat, das geschwürig zerfallen kann. Die Lymphdrüsen schwollen an, die Tiere starben im Verlaufe von 6 Wochen. In Milz, Nieren, Lungen fanden sich tuberkelähnliche Knötchen, die aus Blastomyceten, Rundzellen, epitheloïden Zellen und Riesenzellen zusammengesetzt waren.

Wenn wir vorerst von den Untersuchungsbefunden bei bösartigen Geschwülsten absehen, so wären hiermit im wesentlichen die für den Menschen zur Zeit als pathogen erkannten Hefen erwähnt. Buschke möchte auf Grund des vorliegenden Materials die primären Erkrankungsherde der Hefen ein für allemal in der Haut oder den serösen Häuten suchen. Ja, er bezeichnet die Mykosen geradezu als Hautkrankheiten, die erst bei sehr weiter Verbreitung im Körper metastatische Entzündungsherde in andern Organen machen. Ich kann mich dieser einseitigen Beurteilung der Krankheiten nicht anschließen. Ich kann weder aus den Krankengeschichten noch besonders aus den Tierversuchen erkennen, dass die Haut von den Hefen zur Ansiedelung bevorzugt wird.

Ich finde vielmehr, dass die Hefen durch die verschiedensten Umstände und Eingangspforten in den Organismus eingeführt werden, hier beliebig lange lebend in irgend einem Organ verweilen können, um dann bei geschwächter Widerstandskraft des Gesamtorganismus sich in irgend einem Organ, sei es Knochen, Lunge, Niere, Milz oder Gehirn weiter zu entwickeln und die beschriebenen Erkrankungsherde hervorzurufen.

Saccharomykosen bei Tieren.

Im Jahre 1895 wurde unter dem Titel: »Ueber pathogene Blastomyceten« im Centralblatt für Bakt. und Par. ausführlich über Untersuchungen berichtet, die Dr. G. Tokishige[64] in betreff einer in Japan immer mehr um sich greifenden Pferdeseuche angestellt hatte. Die Krankheit, bekannt unter dem Namen »japanischer Wurm«, »gutartiger Wurm« oder »Pseudowurm«, tritt zunächst in der Haut, am häufigsten in der der Schenkel auf, bildet hier harte schmerzlose Knoten von Erbsen- bis Wallnussgröße, die vereitern und dann um sich fressende Geschwüre bilden. Auf den Lymphwegen schreitet die Erkrankung fort und bildet dann subkutane, rosenkranzähnliche Knoten und führt zu erheblicher Vergrößerung der zugehörigen Lymphdrüsen, die hin und wieder vereitern. Ein weiterer Prädilektionssitz ist die Schleimhaut der oberen Luftwege, in erster Linie der Nase. Auch hier kommen knötchenartige Infiltrationen, die nachher vereitern, zur Beobachtung. Die starke Schwellung der Schleimhaut und Auftreibung der darunter liegenden Knochen verursachen zuweilen Stenoseerscheinungen; die Absonderung der Geschwüre führt zu eitrig blutigem Ausfluss aus der Nase, ähnlich wie beim richtigen Rotz. Von innern Organen ist am häufigsten der Hoden ergriffen, indem sich die Krankheit von der Haut des Scrotums oder vom Präputium darauf fortsetzt.

In dem Eiter und den Infiltrationen finden sich massenhafte, ovale, 3,7—4 μ, große glänzende Körper mit doppelt konturierter Membran, die frei oder im Innern von Zellen liegen. Die von Tokishige als Saccharomyces erkannten Gebilde färben sich mit alkalischen Anilinfarben und lassen sich schwer, aber doch mit Sicherheit züchten. Sie wachsen sehr langsam auf Bouillon und Pepton enthaltenden Medien, besser auf Kartoffeln und sauren Nährböden. Kleine Kolonieen brauchen im Brütofen wie bei Zimmertemperatur Wochen, ja Monate zu ihrer Entwicklung.

Bei Betrachtung im hängenden Tropfen sieht man die kleinen ovalen Körper sich um das Mehrfache ihres Volumens bis zu 12,45 μ vergrößern, zu Fäden auswachsen, die kurze Glieder und Zweige bilden. Die Kolonieen sind anfangs grauweiß, auf Kartoffeln hellbraun. Die Pilzrasen nehmen eine höckerige Oberfläche, wie sie eine Wallnuss zeigt, an und haften so fest in sich selbst zusammen, dass es nur sehr schwer ist, Teile davon mit der Platinöse zu entfernen. Unter dem Mikroskope bestehen sie aus »Hyphen, sphärischen Pilzen und einer großen Zahl von sporenähnlichen Körnchen« (S. 109).

Die Reinkulturen erweisen sich nur für Pferde, nicht für Kaninchen, Meerschweinchen oder Schweine pathogen. Uebertragungen des von den Pferden entnommenen Eiters riefen bei Meerschweinchen, Pferden und Kaninchen verschieden starke bis zur Eiterung gehende Entzündungen hervor, während sie bei Hunden, Katzen und Kälbern reaktionslos verliefen.

In Gegenden, wo die Krankheit bei Pferden beobachtet wird, kommt sie auch öfter bei Rindern vor. Sie liefert hier subkutane Knoten, die

weder in Abszess- noch Geschwürbildung übergehen und noch viel langsamer wachsen als bei Pferden.

Tokishige macht in seiner Arbeit auf die Aehnlichkeit der von ihm beschriebenen Pferdekrankheit mit der in Italien und Südfrankreich einheimischen Pferdeseuche aufmerksam, die als Linfangite epizootica oder Linfangite farcinoide bezeichnet wird, und in deren Sekret Rivolta[45a] & Miscellone[45b] leuchtende ovale Körper nachgewiesen hatten, die als Cryptococcus Rivoltae in der Litteratur beschrieben sind. Und in der That gelang es kurze Zeit darauf, im Jahre 1895, auch diese Krankheit auf eine Saccharomycesart als Erreger zurückzuführen. Seit den Untersuchungen von Rivolta steht die Thatsache fest, dass durch Uebertragung des Eiters von kranken auf gesunde Pferde die Krankheit selbst zu übertragen ist, und dass in den entstehenden Eiterherden wiederum die charakteristischen vermeintlichen Kryptokokken gefunden werden. Aber Versuche, dieselben zu züchten, waren bisher immer resultatlos verlaufen. Da versuchten, angeregt durch meine Untersuchungen, Claudio Fermi & E. Aruch[24] von neuem die Züchtung auf den für Hefen geeigneten Nährböden. Sie erzielten auf Kartoffeln üppiges, auf gewöhnlicher Gelatine und Agar spärliches Wachstum einer weißen Hefe. Die Kolonieen bestehen ausschließlich aus runden oder ovalen Zellen mit doppelt konturierter Membran.

Von Tierversuchen wird nur ein beim Kaninchen positiv verlaufener Fall berichtet; Injektion in den Hoden eines mit Milchsäure und Traubenzuckerlösung vorher geimpften Kaninchens führte zur Eiterung im Hoden und den Bauchdecken.

Die charakteristischen Merkmale dieser auch als »gutartiger Rotz« bezeichneten Krankheit sind folgende: In der Haut des Pferdes bilden sich höchst wahrscheinlich im Anschluss an ein Trauma eine oder mehrere, meist langsam wachsende Knoten, die eitrig schmelzen und geschwürig zerfallen, während gleichzeitig die zugehörigen Lymphgefäße in Schwellung geraten und rosenkranzartige Stränge bilden, die gewöhnlich in Eiterung, gelegentlich aber in derbe feste Geschwulstknoten übergehen. Die Krankheit ist zunächst lokal, kann aber, zumal bei schlechter Ernährung der Tiere, zur Allgemeininfektion werden, wenn die erkrankten Partieen nicht operativ entfernt werden.

Durch diese Untersuchungen von Fermi & Aruch ist ein längst bekannter und vielfach studierter Mikroorganismus, den man durch Jahr und Tag zu den Koccidien bezüglich den Sporozoën gezählt hat, infolge der Kultur als Saccharomycesart erkannt worden. Ich bin der festen Meinung, dass noch manches der heute noch den Protozoën zugerechneten parasitären Gebilde ein gleiches Los erfahren wird.

Bei einem Meerschweinchen, das sie mit Leberstückchen eines Embryo geimpft hatten, dessen Mutter an Tuberkulose zu Grunde gegangen war, fanden Maffucci & Sirleo[33] die Lungen fast ohne Luftgehalt vergrößert und von weicher Konsistenz und glasigem an Myxomgewebe erinnerndem Aussehen. Auch die Mediastinaldrüsen waren vergrößert und schienen aus Schleimgewebe zu bestehen. Bei mikroskopischer Untersuchung setzte sich die Erkrankung in der Lunge aus vielen einzelnen Knoten zusammen, in deren Umgebung das Lungengewebe ödematös erschien. Die miliaren Knötchen bestehen im wesentlichen aus desquamierten Epithelien, die zwischen sich und ihrem Zellleibe zahlreiche hellglänzende Gebilde mit pigmentiertem »Kerne« bergen. Im Centrum sind diese Parasiten am reichlichsten und in den größten Exemplaren vertreten,

so dass die Epithelien bis auf einen schmalen Saum von ihren Schmarotzern aufgebraucht sind; vereinzelt findet man auch Riesenzellen. In den Lymphdrüsen finden sich große epitheloïde Zellen mit zahlreichen Einschlüssen.

Später haben dieselben Autoren dieselben Blastomyceten noch bei einem andern, selbstverständlich nicht damit geimpften Meerschweinchen getroffen, bei dem die Infektion vom Darm aus erfolgt zu sein schien. Der Blinddarm des Tieres war mächtig verdickt, die Schleimhaut vielfach geschwürig zerstört; der Peritonealüberzug enthielt zahlreiche Knötchen, die Mesenterialdrüsen waren vergrößert. Die Knötchen und Verdickungen bestanden fast ausschließlich aus Anhäufungen von Blastomyceten.

Diese ließen sich aus Lunge und Drüsen durch Kultur isolieren und bilden auf Gelatine und Agar kleine weiße Kolonieen, die besonders üppig auf Kartoffeln wachsen und mit der Zeit ein schmutzig braunes Aussehen annehmen. Sie bestehen aus kugelrunden Blastomyceten, die sich ausschließlich durch Sprossung vermehren. Die Eigenschaft der Hefen, im Tierkörper Pigment zu bilden, veranlasste die Autoren zu der meiner Meinung nach höchst unzweckmäßigen Benennung Saccharomyces niger, die man wohl besser nicht acceptiert, sondern für wirklich schwarze Hefen reserviert.

Die Hefen sind pathogen für Meerschweinchen, Hunde, Kaninchen und Hühner. Es bilden sich bei allen, wenn die Infektion überhaupt gelingt, kleine miliare und submiliare Knötchen in Lunge, Leber, Pankreas, Niere, Herz und Milz, die aus epitheloïden Zellen und zahlreichen Einschlüssen bestehen; bei Meerschweinchen tritt an der Impfstelle vielfach ein großes Geschwür auf.

Sanfelice, einem Forscher, der sich um die Entwicklung und Förderung unserer Kenntnisse von den pathogenen Hefen unstreitig mit die allergrößten Verdienste erworben hat, gelang es, aus zwei verschiedenen Krankheitsherden bei Tieren Hefen zu isolieren. Die erste entstammt aus den krebsig entarteten Lymphdrüsen eines angeblich an primärem Leberkrebs erkrankten Ochsen. Da die Hefen im Gewebe häufig verkalkt sind, so benennt Sanfelice[55] diese Art als Saccharomyces lithogenes. Der Sacch. lithog. liefert auf Agar und Gelatine weiße Kolonieen, Stichkulturen sind nagelförmig. Zucker wird in Alkohol und Kohlensäure zerlegt. Die einzelnen Formen sind gewöhnlich kugelrund und vielfach in Sprossverbänden aneinandergefügt.

Impfungen bei Meerschweinchen führen zur Entwicklung von kleinen Knoten in den Lungen, dem Peritoneum und der Milz und zur Vergrößerung der regionären Lymphdrüsen.

Die Knötchen bestehen aus entzündlich gewucherten Zellen und Parasiten, die von hyaliner Kapsel umgeben und gelegentlich verkalkt sind. Sie sehen dann gleichmäßig glänzend schwarz aus, nur die Membran schimmert hell durch (cf. Fig. 7). Der Kalk löst sich ohne Gasentwicklung in Salzsäure und Schwefelsäure. Je langsamer sich die infektiösen Knötchen entwickeln, desto geringer ist die Zahl der Parasiten und desto deutlicher tritt die Reaktion des Gewebes hervor.

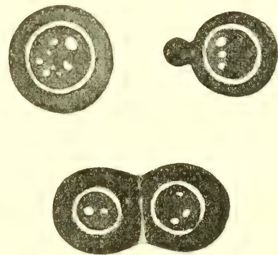


Fig. 7.

Anmerkung: Fig. 7 und 8 sind den Arbeiten von Sanfelice entnommen.

Der Sacch. lithog. ist pathogen für Meerschweinchen, weiße Ratten, Kaninchen, Schafe und Rinder.

Eine zweite Hefenart hat SANFELICE[56] aus größeren, teilweise verkästen und verkalkten Knoten einer Schweinelunge isoliert und in seiner V. Abhandlung »Ueber pathogene Wirkung der Sprosspilze« beschrieben unter dem Namen Saccharomyces granulomatogenes. Tuberkelbazillen waren in den Herden nicht vorhanden. Der Sacchar. granul. bildet weiße Kolonieen auf den gewöhnlichen Nährböden, vergärt Zucker in Kohlensäure und Alkohol, und bildet in flüssigen zuckerhaltigen Nährböden eine gleichmäßige Trübung und an der Oberfläche ein zartes Häutchen. Die Hefen sind nur für Schweine pathogen und bringen bei diesen die oben beschriebenen Knoten hervor, die aus Riesenzellen und epitheloïden Zellen bestehen und zum Teil verkäsen. Die Parasiten sind nicht sehr zahlreich, sind kleiner als die sonst bekannten Blastomyceten, bilden eine Kapsel und können auch verkalken.

SANFELICE konnte noch einen anderen Blastomyceten, den er für pathogen hält, bei Tauben züchten. Bei den sogenannten Pocken der Tauben sind schon von PFEIFFER und VON RIVOLTA Zelleinschlüsse beschrieben worden; die Züchtung derselben ist zwar SANFELICE nicht gelungen, wohl aber hat er aus den Hautschuppen erkrankter Tiere zwei Hefearten kultiviert, deren eine, in die Lider von Tauben eingebracht, hier wieder die richtigen Taubenpocken hervorrufen soll. In diesen sind die Zelleinschlüsse wieder zu konstatieren, aber Hefen lassen sich nicht daraus züchten. Ueberträgt man Pockensekret auf gesunde Tauben, so bilden sich die Pocken innerhalb von 6 Tagen, bei Verimpfung von Blastomyceten erst in 15—30 Tagen.

Die Thatsache, dass die Hefen nicht aus den Erkrankungsherden, auch nicht aus den künstlich erzeugten, selbst zu gewinnen sind, ist so auffällig, dass ich vorderhand die Richtigkeit der SANFELICEschen Beobachtung nicht ohne weiteres anerkennen kann. Da ja die Tauben auch spontan, ohne künstliche Uebertragung des Sekretes erkranken, so erscheint angesichts der sonderbaren Züchtungsergebnisse ein Beobachtungsfehler und zufälliges Zusammentreffen von Impfung und Erkrankung nicht ausgeschlossen. Wollen wir wirklich in der Lösung der Frage von den Zelleinschlüssen weiter vorwärts schreiten, so müssen wir als Grundsatz festhalten, dass nur das als Parasit ausgegeben werden darf, was gezüchtet werden kann, bezüglich gezüchtet worden ist. Aus Gestalt und Färbungsvermögen kann weder erkannt werden, ob im Gewebe liegende Körper überhaupt Parasiten sind, noch gar welcher Klasse kleiner Lebewesen sie angehören.

Mithin ist die Pathogenität der von SANFELICE aus den Schuppen der Tauben gezüchteten Hefen zur Zeit noch nicht erwiesen.

Hiermit würden wir über die Krankheiten, bezüglich deren Erreger berichtet haben, die bisher auf Hefen als Ursache zurückgeführt sind. Als das wichtigste Ergebnis der zuletzt berichteten, an Tieren angestellten Untersuchungen ist ohne Zweifel die Thatsache anzusehen, dass zwei in fast entgegengesetzten Ländern der Erdkugel epidemisch vorkommende Pferdekrankheiten in ihrer Ursache erkannt worden sind. Die daraus gezüchteten Blastomyceten sind wohl mit Sicherheit als zwei verschiedene Arten aufzufassen, denn die Angaben über das Wachstum der Hefe auf den verschiedenen Nährböden weichen gar zu sehr auseinander, als dass man die Unterschiede als vielleicht nur durch eine verschiedene Zusammensetzung der Nährböden bedingt ansehen könnte. Durch diese

Untersuchungen ist dann aber auch festgestellt, dass der japanische Wurm nicht identisch ist mit der Lymphangoïtis epizootica, wie TOKISHIGE[64] dies annimmt, sondern dass es sich hier um zwei zwar sehr ähnliche, aber doch immerhin verschiedene Infektionen und Infektionserreger handelt.

Durch Impfung als pathogen erkannte Sprosspilze.

Die bisher beschriebenen Hefen hat man übereinstimmend durch folgenden Untersuchungsgang als pathogen ermittelt. Durch Aussaat von krankhaften Gewebswucherungen oder Gewebsflüssigkeiten sind Hefen gezüchtet worden, die entweder sofort durch den Ausfall der Kulturresultate (Reinkulturen) oder durch diese in Verbindung mit dem charakteristischen Gewebsbefund (TOKISHIGE) als die Ursache der Krankheit erkannt sind, oder aber sich durch Tierversuche als pathogen und als Erreger der jeweiligen Erkrankung ausgewiesen haben. Wer diesen Weg verfolgt, ist allerdings mehr oder minder vom Zufall abhängig, nämlich von dem Umstande, ob das Geschick ihm Fälle von Saccharomykosen zur Untersuchung in die Hand spielt oder nicht.

Der andere Versuchsweg wäre der, dass man die früheren Versuche wieder aufnimmt und die zahllosen vorhandenen Hefearten (Kultur- wie wilde Arten) direkt zu Tierversuchen verwendet. Hierbei wird es lediglich vom Fleiß und der Ausdauer des Experimentierenden abhängen, ob, bezüglich wie viel neue pathogene Arten er ermittelt. Dass dieser Weg beweiskräftiger ist wie der erste, der noch ein beweisendes Glied mehr als der zweite enthält, wird wohl niemand SANFELICE zugestehen. SANFELICE war der erste, der diesen Weg mit Erfolg betrat, ihm folgten RABINOWITSCH und CASAGRANDI.

Im Juli des Jahres 1894 erschien meine erste Mitteilung im Centralbl. f. Bakt., Bd. 16 unter dem Titel »Ueber parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung«, im November desselben Jahres begann SANFELICE Blastomyceten, die er von Fruchtsäften gewonnen hatte, auf Tiere zu verimpfen und schon im Januar 1895 erschien die erste vorläufige Mitteilung SANFELICES[53] über pathogene Wirkung des von ihm später als »Saccharomyces neoformans« benannten Pilzes.

Diese Hefen bilden auf Gelatine und Agar weiße Kolonieen, die an der Oberfläche kuppelartig, in dem Nährboden selbst kugelig gestaltet sind und hier leicht gelblich aussehen. Sie verflüssigen Gelatine nicht. Stichkulturen sind nagelförmig. Das Wachstum geht auf angesäuerten, zuckerhaltigen Nährböden und auf Kartoffeln schneller und üppiger vor sich, als in gewöhnlichen und alkalischen Substraten. Zucker wird in Alkohol und Kohlensäure vergärt. Kulturen gedeihen im Brütofen und Zimmertemperatur.

In einer ganzen Reihe von Arbeiten hat SANFELICE die Wirkungen dieses hauptsächlich von ihm studierten Saccharomyces neoformans mitgeteilt. Der Pilz ist pathogen für Meerschweinchen, Mäuse, Ratten, Kaninchen, Hunde und Hühner. Bei den Meerschweinchen, Mäusen und Ratten bilden sich kleine weiße Knötchen in den inneren Organen, die aus Parasiten und entzündlich vermehrten Gewebszellen bestehen, jedoch so, dass das Mischungsverhältnis dieser beiden je nach der Dauer der Infektion und der Tierspecies sehr erheblich wechselt. Bei Hühnern treten an der Impfstelle (Kamm) dauernde Verdickungen auf, die die

Parasiten enthalten. Die Infektionsdauer schwankt bei den verschiedenen Tierarten, aber auch bei verschiedenen Tieren derselben Art ganz außerordentlich stark. Mäuse sterben ungefähr nach 7 Tagen, Meerschweinchen nach 20—30 Tagen, Ratten nach 1—2 Monaten, Kaninchen und Hühner bleiben durch viele Monate am Leben, bis sie schließlich abgetötet werden.

Aus all den als krank bezeichneten Teilen ließen sich, auch noch nach 7 Monaten, die Hefen wieder leicht durch Kultur rein züchten.

Die Hefen selbst haben in der Kultur das Aussehen gewöhnlicher Blastomyceten, sie haben eine vorwiegend kugelige Gestalt, eine mit zunehmendem Alter der Kolonieen immer deutlicher werdende doppelt konturierte Membran und die hellglänzenden Körperchen im Innern des Zellleibes. Die Fortpflanzung geschieht, wie von Sanfelice im hängenden Tropfen genau studiert ist, durch Sprossung, eine Fadenbildung findet nicht statt.

In den Tierkörper eingebracht, umgeben sich nun die Hefen mit einer hyalinen Kapsel, ähnlich wie ich das von meinen Hefen und dem Saccharomyces tumefaciens Curtis eingehend beschrieben habe. An diesen Kapseln hat Sanfelice noch allerlei Besonderheiten beschrieben und abgebildet. Darin wird die verschiedene Breite und die Anordnung in konzentrisch gelagerten Ringen und deren Verhalten Farbstoffen gegenüber festgestellt. Zuweilen wurde auch eine Verkalkung der Parasiten ähnlich wie beim Saccharomyces lithogenes und Saccharomyces granulomatogenes beobachtet. Ich füge einige der von Sanfelice abgebildeten Formen, die aus den Kämmen von Hühnern stammen, in Fig. 8 an.



Fig. 8.

Zur Färbung der Blastomyceten in Schnitten hat Sanfelice folgendes Verfahren angewandt:

Färben in konzentrierter Anilinwassergentianaviolettlösung,
Entfärben in Alkohol,
Kontrastfärbung in 1 proz. Saffraninlösung,
Entfärben in Alkohol,
Xylol, Kanadabalsam.

Bei dieser Färbung erscheinen die Kerne rot, die Hefen blau. Doch variieren dieselben sehr im Aussehen. Die Kapseln sind gewöhnlich ungefärbt; von den Hefezellen selbst färbt sich zuweilen die ganze Zelle, zuweilen nur die Membran, dann wieder nur einzelne Körnchen in der Zelle. Doch bleibt auch eine ganze große Zahl von Hefen, ähnlich wie bei den anderen Färbungen, ungefärbt und man findet deshalb in frischen Präparaten oder nach Behandlung der ungefärbten Schnitte mit 1 % Natronlauge bedeutend mehr Parasiten als in den schön gefärbten Schnitten. Die Hefen liegen zum größeren Teil extracellulär, doch trifft man sie auch vielfach innerhalb der Zellen.

Die Gewebszellen selbst sind, wie das bei chronischen Entzündungen ja nicht anders zu erwarten ist, zum großen Teile hoch entwickelt und ähneln sehr den ja allgemein bekannten »epitheloïden« Zellen der Tuberkel. Daneben trifft man aber selbstverständlich auch frischere

Entzündungserscheinungen, sogenannte kleinzellige Infiltration und verschiedenste Grade von Narbenbildung an.

Mit Recht sieht nun Sanfelice in seinen verschiedenen Arbeiten den Wert seiner Entdeckung nicht in dem Umstande, dass er die zweite pathogene Hefe und nachher noch weitere krankmachende Arten gefunden hat, sondern in fast allen Arbeiten wird immer wieder auf den Umstand hingewiesen, dass die weitgehende und prinzipielle Bedeutung seiner Beobachtungen in der Feststellung der auch schon von mir beschriebenen, eigentümlichen Gestaltsveränderungen der Hefen liege. Ein großer Teil der als Koccidien beschriebenen Gebilde hat die Gestalt der parasitären Hefen; dass man sie als solche bisher nicht erkannt hat, liegt im wesentlichen wohl an der sie so fremdartig erscheinen lassenden, breiten und vielfach sogar geschichteten Kapsel. Die Entdeckungen von Claudio Fermi & Aruch sowie von Curtis, ferner von Gilchrist & Stoke sind direkt als die Folge der Erkenntnis von den Formenveränderungen der Hefen im menschlichen und tierischen Gewebe anzusehen. Diese in den genannten Arbeiten als Hefen erkannten Gebilde sind früher zum Teil von denselben Autoren für Protozoën gehalten worden, und ich denke noch manche der Formen, die auch heute noch für Koccidien oder Sporozoën gelten, werden in hoffentlich nicht allzuferner Zeit das Schicksal des Cryptococcus farciminosus Rivoltae teilen.

Ebenso wie ich in meinen verschiedenen Arbeiten, so weist auch Sanfelice mit großer Energie auf die Aehnlichkeit hin, die viele der als Zelleinschlüsse in den Geschwülsten beschriebenen Formen mit den parasitären Hefen darbieten. Der Nachweis, dass diese und die Krebsparasiten identisch sind, nimmt einen großen Teil seiner Arbeiten ein. Es werden direkt die von Sanfelice abgebildeten Formen des Saccharomyces neoformans mit bestimmten von Sudakewitsch, Russell, Foa, Ruffer & Walker, Plimmer, Albarran, Nils Sjöbring und Sawtschenko beschriebenen und abgezeichneten Krebsparasiten verglichen und identifiziert.

Es wird ferner festgestellt, dass die für diese vermeintlichen Parasiten angegebenen Färbungsmethoden auch die Hefen tingieren, und umgekehrt, dass das von Sanfelice angegebene Verfahren zur Färbung der Hefen auch die fraglichen Gebilde in den malignen Tumoren färbt, und somit hält Sanfelice die Beweiskette für geschlossen und die Geschwulstfrage für gelöst. Er vermeint unbestreitbar dargethan zu haben, dass die malignen Tumoren durch Hefen erzeugt werden, und in dem Bestreben, den engen Zusammenhang zwischen Hefen und malignen Geschwülsten immer noch sicherer darzuthun, ist er andererseits allzu leicht geneigt, in den Knoten, die von dem Saccharomyces neoformans bei Tieren hervorgerufen werden, wirkliche maligne Geschwülste zu sehen. Es liegt mir absolut fern, zumal an dieser Stelle gegen Sanfelice zu polemisieren. Denn ich weiß, dass zur Förderung der Sache solche Polemiken wenig beitragen, und bin der Meinung, dass die auf solche Kontroversen verwandte Zeit und Geistesthätigkeit besser angewandt werden kann. So sehr ich vorher die Bedeutung der Sanfeliceschen Beobachtungen anerkannt habe, so wenig kann ich jedoch hier seine Ausführungen unwidersprochen lassen, denn hier liegt der schwache Punkt seiner Arbeiten, hier verlässt er den Boden objektiver Darstellung und Deutung und macht fernerhin den Wunsch, maligne Geschwülste experimentell hervorgerufen zu haben, zum Vater seiner Gedanken und Deduktionen. Bevor ich auf diese Ausführungen und die ihnen zu

Grunde liegenden Hundeexperimente näher eingehe, möchte ich kurz noch von den pathogenen Hefen von L. Rabinowitsch und denen von Casagrandi handeln, denn die noch ausstehenden Sanfelice-schen Arbeiten leiten schon zu dem nächsten Kapitel der Hefen in Geschwülsten hinüber.

Lydia Rabinowitsch[43] hat ungefähr 50 Hefearten auf ihre Pathogenität untersucht und darunter 7 solche gefunden, welche auf Tiere eine pathogene Wirkung auszuüben imstande waren. Diese 7 Arten sind:

1. Monilia candida tritt in der Natur als weiße Schicht auf frischem Kuhmiste und süßen, saftigen Früchten auf und wächst auf den gewöhnlichen, wie würzehaltigen Nährböden, liefert auf Würzeagar zuweilen Mycelien mit septierten Hyphen. Sie ist nach Jörgensen imstande, Traubenzucker und auch Rohrzucker direkt zu vergären, d. h. ohne vorher Invertin zu bilden.

Monilia candida ist pathogen für Mäuse und Kaninchen. Einimpfung einer Platinöse Kultur in die Ohrvene oder unter die Haut führt bei beiden Tieren den Tod herbei, der in der Zeit von 18 Stunden bis 17 Tage nach der Infektion eintritt. Einmal wurde an der Impfstelle, einmal im Munde ein Abszess gefunden, sonst fanden sich keine sichtbaren Veränderungen, trotzdem sich aus allen Organen die Hefen wieder züchten ließen. Für Meerschweinchen ist die Hefe nicht pathogen.

2. Eine wilde weiße Hefe aus gärenden Feigen gewonnen, die ihrer systematischen Stellung nach etwa in der Mitte zwischen der Kahmhefe und Pastorianus steht, zeigt spärliches Wachstum auf Agar; besser wächst sie auf saurer Gelatine, die nicht verflüssigt wird, und auf Kartoffeln. In der Bouillon entwickelt sie sich sehr langsam, besser dagegen in Traubenzuckerbouillon, die nicht vergärt wird. Form oval bis rund.

Sie ist pathogen nur für Mäuse, die 3—19 Tage nach der Impfung sterben. Veränderungen in den Organen sind nicht zu konstatieren, wohl aber sind in allen Organen, sowie im Blute Hefen durch die Kultur nachweisbar.

3. Eine weiße Hefe, die aus einer Brennereihefe isoliert wurde, bildet auf saurer Gelatine kleine runde Kolonieen, die der Unterlage fest anliegen und die Gelatine nicht verflüssigen. In Stichkulturen ist im oberen Teile das Wachstum üppiger als in der Tiefe, und zeigt oben viele horizontale Ausläufer. Auf saurem Agar bildet sie kleine, trocken erscheinende Kolonieen, die leicht konfluieren und als ein gleichmäßiger, dünner, farbloser Rasen die Agaroberfläche überziehen. Auf Kartoffeln und in Bouillon wächst sie langsam und ruft in dieser eine gleichmäßige Trübung hervor, in Würze gedeiht sie vorzüglich und bildet hier einen dicken Bodensatz.

Die Hefe ist pathogen für Mäuse, die 1—9 Tage nach der Impfung sterben; von makroskopischen Veränderungen ist nur einmal Eiterung an der Impfstelle konstatiert und in dem Eiter die Hefe nachgewiesen worden. In allen Organen und im Herzblut runde, ovale und knospende Hefen.

Bemerkenswert ist, dass sich die Kulturen erst spät, oft erst 30 bis 40 Stunden nach der Aussaat zu entwickeln beginnen.

4. Eine aus Sauerteig gewonnene Hefe gedeiht langsam auf saurem Agar, üppig auf Würzeagar, auf dem sie einen dicken, gelblichen Rasen bildet. In Traubenzuckerbouillon tritt starke Gärung auf. Auf dem Agar bemerkt man Mycelbildung.

Die Hefe ist pathogen für Kaninchen und Mäuse, die in dem Zeitraum von 2—14 Tagen nach der Impfung sterben. In den Organen reichliche Hefezellen, dagegen keine im Herzblut. Einmal wurde ein mit Hefezellen überfüllter Abszess an der Impfstelle und einmal zahlreiche, weiße Knötchen in den Nieren bei Mäusen gefunden.

5. Eine auf Weintrauben vorkommende, wilde Hefenart zeigt im ganzen ähnliche Wachstumsbedingungen wie die Hefe von 3, nur bildet sie keinen Rasen auf Würzeagar, sondern getrennt bleibende große Kolonieen. Im Tierkörper traf Rabinowitsch lange Sprossverbände, dagegen keine Mycelien.

Die Hefe ist pathogen für Kaninchen und Mäuse. Diese sterben 1—9 Tage nach der Impfung, das Kaninchen 14 Tage darnach. Im Herzblut und den Organen reichliche Hefezellen, aber keine anatomische Veränderung.

An der Impfstelle dagegen fanden sich zuweilen Abszesse, in denen aber nur wenige Hefen nachzuweisen sind.

6. Eine Hefe aus einer Malzmaische isoliert, die stark mit einem antiseptischen Mittel unbekannter Zusammensetzung versetzt war, bietet bezüglich des Wachstums auf den verschiedenen Nährböden nichts, wodurch diese Art von den oben angeführten sich unterscheide. Durch wiederholte Tierpassage gelang es, diese Hefeart pathogener zu machen, indem es nun genügte, ein Stückchen Niere von der verstorbenen unter die Haut einer lebenden Maus zu bringen, um am 5. bis 8. Tage den Tod dieser herbeizuführen. Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen ergaben bis jetzt negative Resultate.

7. Eine Hefeart, die von Herrn Professor Delbrück aus Amerika mitgebracht wurde, stammt aus Alebier und wurde von Dr. Lindner als Sacch. Delbrücki bezeichnet. »Wegen ihrer kugeligen Form und des regelmäßigen Auftretens je eines größeren Fetttröpfchens in jeder Zelle wird diese Art von Lindner für eine Torulaart gehalten; sie unterscheidet sich aber von diesen dadurch, dass sie ein bis zwei Sporen pro Zelle bildet, gehört daher zur Gattung Saccharomyces. Diese Hefe vergärt nach Lindner Maltose, Dextrose und Rohrzucker. Bei Mäusen führt diese Art, subkutan injiziert, den Tod am 4. bis 6. Tage herbei; Kaninchen, subkutan geimpft, starben am 9. bis 10. Tage; Meerschweinchen erwiesen sich unempfindlich, indem durch Einspritzung ziemlich großer Dosen in die Bauchhöhle weder Temperaturschwankungen noch Gewichtsabnahme konstatiert werden konnten.«

Die von Rabinowitsch erzeugten Infektionen weichen ganz und gar von den eigentlichen Saccharomykosen ab, es scheint sich bei allen um eine Art von Sepsis zu handeln, die durch Hefen hervorgerufen ist. Rabinowitsch betont auch ausdrücklich, dass ihre Beobachtungen sich von den Saccharomykosen unterscheiden, und dass sie insonderheit auch eine Gestaltsveränderung oder Kapselbildung der Hefen nicht bestätigen könne. Diese letztere Bemerkung erscheint einigermaßen auffällig angesichts des Satzes: »Oft sieht man um die gefärbte Hefezelle einen ovalen ungefärbten Hof« (Seite 24).

Ich bin nicht zweifelhaft, dass bei geeigneter Behandlung also z. B. im frischen Präparat bei Zusatz von Essigsäure dieser helle Hof als Kapsel hervorgetreten wäre.

Ich führe nun noch die mir leider nur in Autoreferaten vorliegenden Beobachtungen von Casagrandi [14-18] über pathogene Wirkung verschiedener Hefearten an. Casagrandi hat aus diabetischem Urine eine rote Hefe,

Saccharomyces ruber, isoliert, die er mit einem von DEMME aus Käse und aus Milch gewonnenen Blastomycyten identifiziert. »Der Saccharomyces ruber ruft nach Einimpfung in dem Unterhautbindegewebe, in dem Peritoneum und in den Organen die Bildung von Knötchen mit eiterartigem Inhalte hervor, die ganz gleich sind mit jenen, welche von anderen Blastomyceten und auch oidischen Formen hervorgebracht werden.«

Außerdem erzeugt er, zusammen mit Milch verschluckt diarrhöische Erscheinungen; ebenso wirkt Milch, welche mit Sacchar. ruber besät, aber vor dem Trinken nach TYNDALL sterilisiert war, während ebenso behandelte Bouillon unschädlich ist. Nach CASAGRANDI wird also die Diarrhöe nicht durch den Blastomyceten an sich, sondern durch Stoffe bewirkt, die er in der Milch erzeugt.

Auch der von REMAK im Jahre 1855 im Kaninchenmagen aufgefundene Saccharomyces guttulatus führt bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen und in den Kollern von Hühnern zur Bildung von kleinen Knötchen mit eiterähnlichem Inhalte und bewirkt bei den ersten drei Tierarten den Tod, der bei Kaninchen 15—30 Tage, bei Meerschweinchen 10—20 Tage, bei Ratten 10—16 Tage nach der Impfung unter die Haut oder in die Bauchhöhle eintritt. Eine andere weiße Hefe, die bei Meerschweinchen Eiterung erregt, ist von NESCADIMENTO[39] 1899 beschrieben worden. Woher die Hefe stammt, ist nicht angegeben.

Wir kommen nunmehr zu dem schwierigsten aber interessantesten Kapitel, dem Vorkommen von Hefen in malignen Geschwülsten.

Die Blastomyceten in malignen Geschwülsten.

Jedem von uns, die wir über pathogene Hefen gearbeitet haben und noch arbeiten, ist die prinzipielle Bedeutung der Befunde von Anfang an klar gewesen. Formen, wie sie die Hefen im Gewebe zeigen, sind bis zum Jahre 1894, als ich mich an die Züchtung der mir vorliegenden Zelleinschlüsse machte, vorzugsweise in bösartigen Geschwülsten beschrieben und als eventuelle Erreger, die in die Klasse der Protozoën gehören, gedeutet worden. In meiner ersten Mitteilung »Ueber parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung« ist zum erstenmal wirklich sicher festgestellt, dass die mir vorliegenden »Zelleinschlüsse« 1. vermehrungsfähige Parasiten und 2. dass diese Parasiten Hefen sind. Diese Beobachtung wurde alsbald durch die Arbeiten von SANFELICE bestätigt und durch FERMI & ARUCH wurde ein weiterer Gewebsparasit, der solange für ein Protozoon gegolten hatte, als Hefepilz erkannt. Es leuchtet ein, dass das Bestreben aller Beteiligten dahin ging, auf der betretenen Bahn weiter fortzuschreiten und zu ermitteln, ob, bezüglich welche Beziehungen zwischen den Zelleinschlüssen in den malignen Geschwülsten und den Hefen bestünden. Das Interesse, das die Arbeiten über die pathogenen Sprosspilze alsbald in weiten Kreisen erweckt haben, ist im wesentlichen auf die Lösung dieser Frage gerichtet gewesen: Was haben die Zelleinschlüsse in den Karzinomen mit den Hefen zu thun?

Jeder der sich an die Lösung dieser Frage macht, muß sich vorher darüber klar werden, dass die »Zelleinschlüsse« ganz und gar keine Einheit darstellen, sondern dass unter dem Begriff »Zelleinschlüsse« die verschiedenartigsten Dinge subsummiert werden. Infolgedessen wird es auch niemand unternehmen, die Natur dieser Gebilde generell feststellen zu wollen, oder wenn er es unternimmt, wird er alsbald erfahren,

dass eine solche Verallgemeinerung zu fehlerhaften Deutungen führt und dazu beiträgt, die wirklich gefundenen Resultate als zweifelhaft erscheinen zu lassen und in Misskredit zu bringen. Die Wahrheit des Satzes: »Divide et impera« zeigt sich auch hier. Man begnüge sich damit, einzelne ganz bestimmte Formen in ihrem Wesen erkannt zu haben.

Wenn man den oben ausgesprochenen Satz, dass die Zelleinschlüsse keine Einheit darstellen, als richtig anerkennt, dann wird auch einleuchten, wie wenig stichhaltig der von verschiedenen Seiten (Ricker und a.) erhobene Einwurf ist, dass die Hefen im Gewebe anders aussähen als die »Zelleinschlüsse« in den Geschwülsten. Im übrigen soll man äußerst vorsichtig sein, wenn man von den Hefen behauptet, sie sähen anders aus als die und jene Gebilde. Die Polymorphie der Hefen ist eine wirklich ganz enorme. Zu den weitgehenden Gestalts- und Größenunterschieden der Hefen in den Kulturen kommen die vielen Mannigfaltigkeiten in der Kapselbildung und die Unzahl der Formen, die die absterbenden und degenerierten Hefen in Geweben darbieten. Nimmt man hierzu noch Gestaltsveränderungen, die die Blastomyceten bei der Härtung und vor allem bei der starken Schrumpfung erfahren, die mit dem Einlegen in Kanadabalsam verbunden ist, so wird man verstehen, dass es wirklich keine Uebertreibung ist, wenn gesagt wird: Die Hefen können alle Formen von Zelleinschlüssen, die von den verschiedensten Autoren beschrieben sind, im Gewebe darbieten. Sanfelice ist es ja auch ohne Schwierigkeit gelungen, in seinen Präparaten Analoga für die von den verschiedensten Autoren abgebildeten »Krebsparasiten« zu finden und vorzuzeigen, und alle die von ihm vorgebrachten verschiedenen Formen sind einzig und allein durch den Saccharomyces neoformans gebildet worden. Wer von uns kann sagen, ob die Polymorphie mit den bis heute als pathogen erkannten Hefearten erschöpft ist? Wer will behaupten, dass nicht andere Blastomyceten noch ganz andere Bilder geben können?

Legt nun also schon die Aehnlichkeit der Hefen mit den sogenannten Krebsparasiten den Gedanken nahe, ihnen eine gewisse Rolle in der Aetiologie der malignen Geschwülste zuzuerkennen, so gewinnt diese Annahme noch sehr erheblich an Wahrscheinlichkeit durch den Umstand, dass die Hefen, in Tierkörper gebracht, vielfach wirklich geschwulstartige Knoten an der Impfstelle sowohl als auch in den inneren Organen hervorrufen. Jeder, der solche Saccharomykosen, wie sie in Figur 4, 5 und 6 gezeichnet sind, zum ersten Male sieht, wird thatsächlich auf das höchste über diese Art der künstlichen »Tumoren« erstaunt sein. Aber diese »Tumoren« sind keine Geschwülste im pathologisch anatomischen Sinne, sondern Wucherungen von Blastomyceten, in sehr wechselndem Verhältnis vermischt mit entzündlicher Proliferation des Gewebes.

Nur Sanfelice und seine Anhänger halten die durch den Saccharomyces neoformans im Gewebe erzeugten Verdickungen für wirkliche Geschwülste auch im pathologisch anatomischen Sinne. Auf diesen Punkt noch näher einzugehen, habe ich mir auf S. 689 noch vorbehalten und will dies jetzt hier nachholen.

Sanfelice hat mit anerkennenswerter Ausdauer an Hunden experimentiert, denen er den Saccharomyces neoformans in der verschiedensten Weise beibrachte. Schon bei den ersten, an 40 Hunden vorgenommenen Impfungen glaubte Sanfelice wirkliche Tumoren erzeugt zu haben. Allein die beschriebenen Knoten wurden weder als wirkliche Geschwülste — Sanfelice ist sich nicht klar, ob er sie zu den Karzinomen oder

Sarkomen rechnen soll — anerkannt, noch wurde anerkannt, dass sie überhaupt in ätiologischem Zusammenhange mit den Blastomyceten ständen. In der Folgezeit hat nun SANFELICE die Organismen mehrmals durch den Hundekörper hindurchgeschickt und zur Impfung verwandt, in der Annahme, dass sie sich so allmählich dem Hundekörper adaptierten. Impft er solche Blastomyceten in die Jugularvene, so findet er in den verschiedensten Organen gelblichweiße Knötchen, die aus gewucherten Bindegewebszellen bestehen, die Hefen in der gewöhnlichen Form enthalten, und durch Züchtung wiedergewinnen lassen. Die Hunde starben nach längstens 1 1/2 Monaten. SANFELICE deutet diese kleinen Knötchen, die ja allem Anscheine nach als Reaktion des Gewebes auf die eingeschwemmten Pilze aufzufassen sind, als die Anfänge wirklicher Geschwulstbildung, während sie doch in Wirklichkeit nichts weiter darstellen als kleine Entzündungsherde, durch die sich die Organe der Eindringlinge erwehren. Dass sie dies mit bestem Erfolge thun, dafür spricht meines Ermessens der Umstand, dass viele verkalkte Hefen darin gefunden werden, die doch als abgetötet oder abgestorben angesehen werden müssen. Auch BUSCHKE, MAFFUCCI & SIRLEO, BONOME und andere deuten diese Knötchen genau so wie ich, und die abweichende Deutung SANFELICES zeigt uns, dass dieser Autor befangen ist und sich bei der Beurteilung seiner Versuche nur von dem Wunsche leiten lässt, wirkliche Geschwülste mit dem Saccharomyces neoformans hervorgebracht zu haben.

Bei solcher Lage der Dinge kann es nun nicht verwundern, dass man auch den weiteren Beobachtungen und Deutungen SANFELICES eine gewisse Vorsicht entgegenbringt.

Wenn nun weiter bei Hunden, die die Impfung viele Monate überleben, später Blastomyceten weder aufzufinden noch zu kultivieren sind, so schließe ich angesichts der abgestorbenen und verkalkten Hefen in den oben beschriebenen Knoten, dass keine Hefen mehr im Körper vorhanden sind. SANFELICE hingegen findet bei solchen Hunden und Katzen Körperchen, die ganz anders aussehen als die lebenden Formen von Sacchar. neoform. und sich auch auf keine Weise züchten lassen, und er schließt nun, dass diese den RUSSELschen Fuchsinkörperchen entsprechenden Gebilde eine andere Erscheinungsform des Blastomyceten darstellen. Diese Wachstumform sollen sie bilden, sobald sie sich dem Tierkörper adaptiert haben, und diese Anpassung an den Tierkörper soll nun andererseits ihre ganzen Lebensbedingungen so geändert haben, dass sie eben auf künstlichen Nährböden außerhalb des Körpers nicht mehr zu züchten sind. Es bedarf wohl keiner langen Auseinandersetzung, um darzuthun, dass die Hypothese weder durch die Versuche SANFELICES gestützt noch durch irgend welche Analogieen in der Naturgeschichte wahrscheinlich gemacht wird. Trotzdem wird aber diese Hypothese von SANFELICE zur Beweisführung in den wichtigsten Fragen ohne weiteres fernerhin benutzt.

SANFELICE beschreibt im Jahre 1898 an zwei Hunden Veränderungen, die, nach Text und Abbildungen zu schließen, thatsächlich Tumoren, und zwar Adenokarzinome zu sein scheinen, Beide sind im Anschluss an Impfungen mit Saccharomyces entstanden, der eine in der Brustdrüse, der andere in dem Hoden. Die Geschwülste enthalten aber keine der gewöhnlichen Hefenformen, noch lassen sich Blastomyceten daraus züchten. Vielmehr findet SANFELICE die vorher erwähnten RUSSELschen Körperchen darin und behauptet, sie wären die veränderten Hefen und die Erreger der Geschwülste. Die Thatsache, dass hier zwei Geschwülste

bei Hunden entstanden sind in Organen, in denen SANFELICE experimentiert hat, ist ja allerdings auffällig, dennoch trage ich stärkste Bedenken, sie ohne weiteres mit den eingeimpften Hefen in Beziehung zu bringen. Denn einmal kommen ja bei Hunden solche Geschwülste spontan vor, und SANFELICE hat ungefähr mit 60 Hunden experimentiert, zweitens haben diese Hunde Jahre lang in der Gefangenschaft gelebt, wahrscheinlich nicht unter den besten hygienischen Bedingungen, und drittens berichtet SANFELICE, dass er, um die Drüsen zur Wucherung anzuregen, allerlei Reizungen, Quetschungen, Läsionen u. s. w. daran vorgenommen hat.

Auch BAUMGARTEN & NICHOLS stehen auf dem Standpunkt, dass der Zusammenhang zwischen den Geschwülsten und dem Saccharomyces neoformans noch nicht erbracht ist, und hier nur durch ein zufälliges Zusammentreffen vorgetäuscht sein könnte. Somit wäre also auch jetzt noch nicht der Beweis erbracht, dass Geschwülste künstlich durch Einimpfung von Blastomyceten erzeugt werden können. Neuerdings scheint auch SANFELICE [52] den Standpunkt aufgegeben zu haben, dass die RUSSELLschen Körperchen die Wachstumsform der Hefen bedeuten, die diese in malignen Geschwülsten annehmen, und dass diese als die eigentlichen Erreger derselben anzusehen sind. Denn um dem Einwand zu begegnen, dass die »Zelleinschlüsse« Gewebsdegenerationen sind, stellt er fest, dass ein Teil der Zelleinschlüsse allerdings hierdurch zu erklären sei, dass ein anderer Teil dagegen von Hefen gebildet werde. Auf Grund seiner Erfahrungen bildet er nun Typen von beiden Arten ab. Unter den abgebildeten Parasiten vermissen wir aber ganz die RUSSELLschen Körperchen, finden vielmehr nur Formen, die auch sonst den Bildern entsprechen, die die Hefen im Gewebe liefern.

So hat sich denn herausgestellt, dass auf dem von SANFELICE begangenen Wege der Beweis für den parasitären Ursprung des Karzinoms vorderhand nicht zu führen ist. Sehen wir nun zu, was auf dem andern Wege durch diejenigen ermittelt ist, die die vorhandenen Karzinome auf die Anwesenheit von Blastomyceten geprüft, bezüglich die Rolle, die diese spielen, festzustellen versucht haben.

Da giebt es zunächst eine ganze Anzahl von Arbeiten, die in Ueberschätzung der von SANFELICE und anderen gemachten Angaben vermittels der für Hefen angegebenen Färbungen eine Anzahl von Tumoren behandeln, darin Gebilde finden, die sich wie Hefen färben und nun den Beweis für erbracht halten, dass Blastomyceten in den Geschwülsten vorkommen und die Erreger derselben sind. Der wissenschaftliche Wert dieser von RONCALI [46], AIEVOLI [1], BINAGHI [5] und BETHE [4] gelieferten Untersuchungen ist nicht sehr hoch anzuschlagen, eine wirkliche Beweiskraft wohnt ihnen nicht inne.

Ebensowenig kommt aber den Beobachtungen von PELAGATTI [40] eine besondere Bedeutung zu. PELAGATTI härtete verschiedene Hefekulturen wie Gewebsstücke, bettete sie in Celloïdin ein, schnitt und färbte sie auf verschiedene Weise und stellte dann fest, dass gewisse Färbungsdifferenzen zwischen diesen kultivierten Hefen und den in den Geschwülsten vorkommenden Körpern beständen. Aus diesen Färbungsverschiedenheiten schließt PELAGATTI nun, dass die in den Geschwülsten vorkommenden Körper keine Blastomyceten, sondern Gewebsdegenerationen sind. Er behandelt dabei die Zelleinschlüsse wieder als Einheit und übersieht ferner, dass bei den Blastomyceten ebenso wie bei den Kokken und Bazillen die verschiedenen Arten verschiedene Färbbarkeit besitzen

können, und dass ferner die Hefen im Tierkörper ihre Eigenschaften nach mancher Richtung hin ändern.

Wir sehen hieraus immer wieder aufs neue, dass durch solche Färbungsverfahren die Geschwulstfrage ganz sicher nicht zu lösen ist, sondern dass wirklich nichts weiter übrig bleibt, als die Natur und das Wesen der vermeintlichen Parasiten durch die Kultur festzustellen. Nur diese kann uns über die Fragen Aufschluss geben. Welche Zelleinschlüsse sind parasitär? Sind diese Parasiten Hefen? Und welche Rolle kommt ihnen bezüglich der Aetiologie der Geschwülste zu?

Dass Hefen in einem großen Teile von bösartigen Geschwülsten vorkommen, darüber kann heute ein Zweifel nicht mehr bestehen. Ich selbst, Maffucci & Sirleo, Bonome, Roncali u. a. haben durch Untersuchung des frischen Präparates und durch die Kultur unabhängig von einander festgestellt, dass in einem großen Prozentsatz von Karzinomen und Sarkomen Hefen vorkommen und sich ohne große Mühe daraus züchten lassen. Die Blastomyceten sind mit einiger Sicherheit und in großer Zahl nachzuweisen, wenn die Geschwülste exulzeriert sind, sie sind sehr viel schwerer oder meistens garnicht zu kultivieren aus Tumoren, die nicht exulzeriert sind. Die exulcerierten Geschwülste enthalten die Blastomyceten nicht nur in der Umgebung der Geschwürsfläche oder in dem Haupttumor, sondern auch in den verschiedensten und weit entlegenen Metastasen.

Tierexperimente, die man mit so gewonnenen Hefen angestellt hat, sind in überwiegend großer Mehrzahl negativ ausgefallen, trotzdem die meisten Untersucher, ähnlich wie ich selbst, die verschiedensten Infektionsmodi und Versuchstiere gewählt haben, wie Einspritzen unter die Haut, in die Bauchhöhle, in die verschiedensten Organe, zumal Hoden und Brustdrüse, unter allerlei Läsionen derselben, durch Wochen hindurch fortgesetztes Einreiben in oberflächlich geschundene Haut, Verfüttern der Kulturen auf Tiere u. s. w.

Nur eine kleine weiße Hefe, die ich aus einem schnellwachsenden traubigen Sarkom der Scheide eines kleinen Mädchens gewonnen habe, fand ich in einer von vier geimpften Mäusen, die nach 6 Monaten starb, wieder und zwar in der Lunge; hier bestand eine diffuse Verdickung des interstitiellen Gewebes, mit großen Zellen, die angefüllt waren mit grünlich schillernden Hefezellen. Diese ließen sich auch züchten, aber ergaben, wiederum auf Mäuse verimpft, vollkommen negative Versuchsresultate.

Roncali[52] züchtete aus einem exulzerierten Adenokarzinom des Kolon mit Metastasen im Netz auf sauren Zuckerlösungen eine weiße Hefe, die zuweilen zu ganz kurzen Hyphen auswuchs. Nach Einbringung größerer (4 ccm) Mengen von Reinkulturen fand er bei Meerschweinchen 15 bis 30 Tage nach der Impfung kleine weiße Knötchen auf dem Peritoneum, in Milz, Pankreas und Lungen. Die Knötchen setzen sich aus Anhäufungen von Parasiten und wenigen Gewebszellen zusammen, erweisen sich also als echte Saccharomykoseherde. In dem Kolonkarzinom des Menschen waren die Blastomyceten vielfach verkalkt, ähnlich wie die Saccharomyces lithogenes Sanfelices; wegen ihres glashellen Aussehens giebt Roncali ihnen den etwas langen Namen »Saccharomyces vitro simile degenerans«.

Auch Maffucci & Sirleo haben unter den aus zahlreichen Tumoren gezüchteten Hefen nur eine Art gefunden, die sich für Tiere pathogen erwiesen hat. Es handelt sich um eine weiße Hefe, die aus der

Metastase eines Brustkrebses im Ovarium stammt und die bei der Injektion in die Halsader von Meerschweinchen Pneumonie und Abszesse in Haut und Nieren hervorgerufen hat. Auch PLIMMER hat aus den vielen untersuchten Geschwülsten nur eine Hefe von ähnlicher Wirkungsart gezüchtet.

Aus den referierten Untersuchungen lässt sich nur folgern, dass Hefen in vielen Geschwülsten vorkommen und besonders dann darin vorkommen, wenn diese exulzeriert sind, es lässt sich aber keinesfalls daraus der Beweis dafür herleiten, dass die Hefen die Erreger der bösartigen Geschwülste sind. Dies erkennt auch BONOME infolge ähnlicher Untersuchungsresultate an, immerhin ist er aber doch geneigt, ihnen eine gewisse Rolle bei der Ausbreitung des Karzinoms zuzuerkennen und zwar auf Grund folgender Beobachtung.

Werden Blastomyceten, die aus menschlichem Karzinom gewonnen sind, in großer Menge in andere Krebse eingeführt, so führen sie eine schnelle Erweichung der Geschwulst durch Degeneration ihrer Elemente herbei und da man nun gerade bei allgemeiner Miliarkarzinose in den kleinen metastatischen Knötchen Blastomyceten mit einer gewissen Regelmäßigkeit antrifft, so schließt BONOME, dass die Hefen zu einer schnellen Ausbreitung und Verschleppung der Krebse beitragen, indem sie Degeneration der Geschwulstzellen bewirken, das feste Gefüge des Tumors zerstören und das Krebsvirus in die so eröffneten Lymph- und Blutgefäße überführen.

Im Gegensatz nun zu diesen letztgenannten Untersuchern, die den Hefen zunächst nur eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung der Karzinome zuerkennen, ist nun im Jahre 1900 als ein neuer eifriger Verfechter der Lehre, dass die Geschwülste, in specie die Krebse infektiöser Natur seien und durch Blastomyceten hervorgerufen werden, der bekannte Dresdener Gynäkologe LEOPOLD auf dem Kampfplan erschienen.

Durch Untersuchung von frischen, wie gehärteten und gefärbten Karzinomen, durch Kultur und Tierexperimente kommt LEOPOLD zu der Ueberzeugung, dass die Tumoren thatsächlich durch Blastomyceten erzeugt werden. Die gewöhnlichen frischen Untersuchungen hat LEOPOLD modifiziert, indem er vermittels eines eigens dazu konstruierten heizbaren Mikroskops Tröpfchenkulturen (Aussaat der Karzinome) durch Wochen hindurch unter dem Mikroskop bei einer Temperatur von 37—38° C. beobachtet und verfolgt hat. Danach hat er in den genugsam bekannten und beschriebenen hellen, teilweise doppelt konturierten Kügelchen (Zelleinschlüssen), teils Sporulationen, teils Sprossungen beobachten können. Die Kultur hat bei 4 Fällen von 20 verimpften Karzinomen Blastomycetenkulturen in Reinkultur geliefert. Von den so gefundenen 4 Hefenkulturen hat sich eine als pathogen für Ratten erwiesen. Von 5 mit Aufschwemmungen in den Hoden geimpften Ratten fand sich bei einer, als sie nach $6^1/_2$ Monaten starb, das ganze Peritoneum über und über mit »weißen, rötlichen bis blauen, hirsekorn- bis bohnengroßen Knötchen« übersät. »Auch das Zwerchfell ist durch solche Gebilde bis zur Stärke von 1 cm verdickt«.

»Die Tumoren selbst aber bieten die Struktur von Riesenzellensarkomen dar. Denn zwischen sich kreuzenden Bündeln von lockerem und welligem Bindegewebe liegen Bindegewebszellen in allen möglichen Größen und Richtungen durcheinander. Das Protoplasma dieser bis zu 15—10 μ großen Zellen ist stark gequollen, aber von gleichmäßiger Beschaffenheit, die Kerne bedeutend vergrößert, in manchen Zellen bis zu sechs und zehn dicht aneinander gedrängt, namentlich am Rande des Protoplas-

mas. Auffallend ist der Gefäßreichtum dieser Tumoren. Im Querschnitt der Gefäße sind ebenfalls Blastomyceten der verschiedensten Größe anzutreffen« (S. 37 und 38).

Wie schon aus der Beschreibung hervorgeht, hält Leopold die Knötchen für wirkliche Riesenzellensarkome, id est für wahre Geschwülste im wissenschaftlichen Sinne. Er hat seiner Ansicht zufolge aus einer bösartigen Geschwulst die darin zahlreich erkennbaren »Einschlüsse« als Hefen gezüchtet, mit diesen Hefen bei Ratten wiederum bösartige Geschwülste hervorgerufen, aus diesen die Hefen durch Kultur wiederum isoliert und glaubt nun damit den Beweis geliefert, dass die Hefen die Ursache der Karzinome sind. Ich bedauere, dass ich sowohl die Deutungen als auch die Schlussfolgerungen von Leopold nicht mitmachen kann und leider konstatieren muss, dass auch durch diese ungeheuer mühevolle Arbeit die Geschwulstfrage noch nicht gelöst ist. Allerdings ist ja entschieden von großer Wichtigkeit, dass Leopold wenigstens 2mal Hefen aus, wenn ich recht verstehe, nicht exulzerierten Karzinomen gezüchtet hat. Von einer derselben stammt die mit Erfolg zur Tierinfektion verwandte Hefe; sie ist von einem Fall von doppelseitigem Ovarialkarzinom gewonnen. Nun haben wir Pathologen aber gar zu oft die Erfahrung gemacht, dass die Kliniker gerade die krebsig erkrankten Ovarien als primär erkrankt exstirpieren, und dass sich nachher später bei der Sektion herausstellt, dass die Frau an einem Magenkrebs leidet, der bis dahin unbemerkt geblieben ist. Erfahrungen, die wir nach dieser Richtung an unserm ja gar nicht so großen Greifswalder Material gemacht haben, sind in den Dissertationen von Robischon, Rhein, Rathert niedergelegt worden. Man wolle es mir also nicht als Schmälerungssucht auslegen, wenn ich angesichts der Wichtigkeit des Falls mit der Möglichkeit einer solchen Komplikation rechne. Ist aber die Erkrankung in den hier vorliegenden Ovarien sekundär im Anschluss an ein Magenkarzinom entstanden, so hätten wir die Hefen in der Metastase eines ulzerierten Karzinoms, wie solche hier von den verschiedensten Autoren z. B. Maffucci & Sirleo gefunden worden sind. Dies ist das erste Bedenken, das ich gegen den Fundort der pathogenen Hefe habe, noch schwerer ist der Einwand, den ich gegen die Deutung Leopolds bezüglich der Knötchen auf dem Peritoneum der Ratte erheben muss. Dass die Knötchen durch die Hefen hervorgerufen sind, diese Hefe also pathogen ist, und somit Leopold aus einem Karzinom eine für Ratten pathogene Hefe gezüchtet hat, muss zugestanden werden, aber dass diese Saccharomykoseherde wirklich echte Geschwülste sind, ist vorderhand zu bestreiten. Sie reihen sich vielmehr vollkommen den Saccharomykoseherden an, die bei langdauernder chronischer Infektion auch mit andern Hefen entstehen, und wie solche z. B. von Sanfelice, mir und Petersen & Exner genauer beschrieben sind. Es handelt sich um Granulationsgeschwülste mit sehr vielen Riesenzellen, die die Hefen beherbergen. Noch weniger eindeutig und beweiskräftig sind die Befunde Leopolds nach Ueberpflanzung von Krebsstückchen auf Tiere. Ich kann es mir und Leopold ersparen, diese Versuche noch näher zu zerpflücken und würde also zu dem Resultate kommen, dass die bisher vorliegenden Untersuchungen noch keineswegs den Nachweis zu führen vermögen, dass die Karzinome durch Blastomyceten verursacht werden. Auf der andern Seite muss aber auch anerkannt werden, dass die bisherigen Beobachtungen keineswegs dagegen sprechen, im Gegenteil, ich finde, sie ermuntern die Versuche nach jeder Richtung hin fortzusetzen.

Litteratur.

[1] AIEVOLI, ERIBERTO, Osservazioni preliminari sulla presenza di blastomiceti nei neoplasmi. Policlinico. Vol. II, C. Fasc. 9, 1895. — [2] Ders., Nuova contribuzione allo studio dei blastomiceti nei neoplasmi. Riforma med., No. 276, 1895. — [3] Ders., Ricerche sui blastomiceti nei neoplasmi. Centr. f. Bakt., Bd. 20, S. 745, 1896. — [4] BETHE, W., Ueber pathogene Hefen. Inaug.-Diss., Greifswald 1900. — [5] CAO, G., Oidien & Oidiomykose. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, S. 282, 1900. — [6] BINAGHI, ROBERTO, Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in Epitheliomen und ihre parasitäre Bedeutung. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23, 1896. — [7] BRAITHWAITE, On the microorganism of cancer. Lancet 1895. — [8] BUSCHKE, Ueber Hefemykosen bei Menschen und Tieren. Sammlung klin. Vorträge, begründet von Richard von Volkmann, Nr. 218, 1898. — [9] Ders., Ueber Hautblastomykose. Verhandl. des VI. Deutschen Dermat.-Kongr., 1897. — [10] BUSSE, OTTO, Ueber parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, 1894. — [11] Ders., Ueber Saccharomykosis hominis. Virch. Arch., Bd. 140, 1895. — [12] Ders., Experimentelle Untersuchungen über Saccharomykosis. Virch. Archiv, Bd. 144, 1896. — [13] Ders., Die Hefen als Krankheitserreger. Berlin, August Hirschwald, 1897. — [14] CASAGRANDI, O., Ueber die Differentialdiagnose des Blastomyceten. Ann. d'ig. sperim. di Roma, Vol. VIII. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 753, 1898. — [15] Ders., Ueber einige Ursachen der Nichtkultivirbarkeit der in den tierischen Organismus eingeimpften Blastomyceten. Ann. d'ig. sperim. di Roma, Vol. VIII. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 755, 1898. — [16] Ders., Der Saccharomyces ruber. Ann. d'ig. sperim. di Roma, Vol. VIII. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 757, 1898. — [17] Ders., Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in dem Darmkanal gesunder und mit Diarrhöe behafteter Kinder. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 758, 1898. — [18] Ders., Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 759, 1898. — [19] CASAGRANDI, O., & BUSCALIONI, L., Der Saccharomyces guttulatus. Ann. d'ig. sperim. di Roma, Vol. VIII. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 757, 1898. — [20] COLPE, Hefezellen im weiblichen Genitalkanal. Arch. f. Gynäkologie, Bd. 47, 1894. — [21] CORSELLI & FRISCO, Pathogene Blastomyceten beim Menschen. Beiträge zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, S. 368, 1895. — [22] CURTIS, Presse médicale. 28. Sept. 1895. — [22a] Ders., Soc. de biol. 9. Nov. 1895. — [23] Ders., Contribution à l'étude de la saccharomycose humaine. Ann. Pasteur, 1896. — [24] CL. FERMI & ARUCH, Ueber eine neue pathogene Hefenart und über die Natur des sogenannten Cryptococcus farciminosus Rivoltae. Centralbl. f. Bakt., 1895, Bd. 17, p. 593. — [24a] Dies., Di un altro blastomiceto pathogena della natura del cosi detto Cryptococcus farciminosus Rivoltae. La Rif. med., 1895, No. 104. — [25] GILCHRIST, T. C., A case of blastomycetic dermatitis in man. J. Hopkins Hosp. Rep., Vol. I, pag. 209, 1896. — [25a] Ders., Two cases of protozoan infection of the skin and other organs. J. Hopkins Hosp. Rep., Vol. I, pag. 209, 1896. — [26] GILCHRIST, T. C., & ROYAL STOKES, The presence of an oidium in the tissues of a case of pseudolupus vulgaris. J. Hopkins Hosp. Rep., Vol. VIII, No. 64, 1898. — [27] HECTOEN, A case of blastomycetic dermatitis of the leg. Journ. of the Am. Med. Assoc., Vol. 33, 1899. — [28] Ders., The organism in a case of blastomycetic dermatitis. Journ. of exper. Med., Vol. 3, 1899. — [29] KAHANE, MAX, Sitzung des Wiener med. Klubs vom 13./III. 1895. — Ders., Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in bösartigen Geschwülsten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 1895. — [30] LEOPOLD, G., Untersuchungen zur Aetiologie des Carcinoms und über die pathogenen Blastomyceten. Arch. f. Gynäkologie, Bd. 61, H. 1, 1900. — [31] LINDNER, Mikroskopische Betriebskontrolle in den Gärungsgewerben. Berlin, P. Parey, 1901. — [32] LUNDSGAARD, Ein Fall von Hypopyonkeratitis mit Reinkultur von Hefe. Hospitalstidende, Bd. 7, 1899. — [33] MAFFUCCI, ANGELO, & LUIGI SIRLEO, Beobachtungen und Versuche über einen pathogenen Blastomyceten bei Einschluss desselben in die Zellen der pathologischen Gewebe. Centralbl. f. Pathologie und path. Anat., Bd. 6, Nr. 8. — [34] Dies., Neuer Beitrag zur Pathologie eines Blastomyceten. Ebd., Bd. 6, Nr. 11. — [35] Dies., Weitere experimentelle Untersuchungen über einen Blastomyceten. Ebd., Bd. 7. — [36] Dies., Ueber die Blastomyceten als Infektionserreger bei bösartigen Tumoren. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 27, H. 1, 1898. — [37] METSCHNIKOFF, Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Virch. Arch., Bd. 96, 1884. — [38] NEUMAYER, Untersuchungen über die verschiedenen Hefenarten, welche bei der Bereitung weingeistiger Getränke vorkommen, auf den tierischen und menschlichen Organismus. Arch. f. Hyg., 1891. — [39] NESCZADIMENKO, M. P., Zur Pathogenese der Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, pag. 55, 1899. — [40] PELAGATTI, MARCUS, Ueber Blastomyceten und hyaline Degeneration. Monatsh. prakt. Dermat., Bd. 25, S. 157, 1897. — [41] PETERSEN & EXNER, Ueber Hefepilze und Geschwulstbildung. Aus der Heidel-

berger chirurg. Klinik. Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 25, Heft 3, 1900. — [42] PLIMMER, On the Aetiology and histology of cancer with special reference to recent work on the subject. Practitioner Lond. April 1899. — Ders., Vorläufige Notiz über gewisse vom Krebs isolierte Organismen und deren pathogene Wirkung in Tieren. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, S. 805, 1899. — [43] RABINOWITSCH, LYDIA, Untersuchungen über pathogene Hefearten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1895. — [44] RAUM, Zur Morphologie und Biologie der Sprosspilze. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10, 1891. — [45] RIVOLTA, Parassiti vegetali, 1873, p. 246 u. 525. — [45a] Ders., Giornale di anatomie e fisiologie degi animali, 1880. — [45b] RIVOLTA & MISCELLONE, Ebd., 1883. — [46] RONCALI, Supra particulary parassiti rivenuto in un adeno-carcinoma (papilloma infettante) della glandiola ovarica. Il policlinico et annal. de micrographie, 1895. — [46a] Ders., Die Blastomyceten in den Adeno-Carcinomen des Ovariums. Centr. f. Bakt. und Parasitenkunde, Bd. 18, S. 353, 1895. — [47] Ders., Die Blastomyceten in den Sarcomen. Ebd., S. 432, 1895. — [48] Ders., Di un nuovo blastomiceti isolato da un epitelioma della lingua e dalle metastasi, ascellari di un sarcoma della ghiandola mammaria, patogeno per gli animali, e molto simile, per il suo particulare modo di degenerare ne' tessuti delle cavie al saccharomyces lithogenes del Sanfelice. Contributo all' etiologia de' neoplasmi maligni. Ebd., Bd. 20, S. 481, 1896. — [49] Ders., Intorno all' esistenza de fermenti organizati ne' sarcomi. Memoria IV, sopra l'etiologia de neoplasmi maligni. Ebd., Bd. 20, S. 726, 1896. — [50] Ders., Ueber den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über die Aetiologie des Krebses. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, S. 318, 1897. — [51] Ders., Mikrobiologische Untersuchungen über einen Tumor des Abdomens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897. — [52] Ders., Klinische Beobachtungen und histologische und mikrobiotische Untersuchungen über einen Fall von primärem Adenocarcinom (Papilloma infectans) des Colon transversum und descendens mit sekundärem Uebergang auf das große Netz und das Mesenterium. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898. — [52] SANFELICE, FRANCESCO, Zelleinschlüsse, Zellentartungen und endocelluläre Parasiten bei bösartigen Geschwülsten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Nr. 6, S. 254, 1902. — [53] Ders., Ueber eine für Tiere pathogene Sprosspilzart und über die morphologische Uebereinstimmung, welche sie bei ihrem Vorkommen in den Geweben mit den vermeintlichen Krebscoccidien zeigt. Centralbl. f. Bakt. und Parasitenk., Bd. 17, S. 113, 1895. — [54] Ders., Ueber die pathogene Wirkung der Sprosspilze. Zugleich ein Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Ebd., Bd. 17, S. 625, 1895. — [55] Ders., Ueber einen neuen pathogenen Blastomyceten, welcher innerhalb der Gewebe unter Bildung kalkartig aussehender Massen degeneriert. Ebd., Bd. 18, S. 521, 1895. — [56] Ders., Die pathogene Wirkung der Blastomyceten. I. und II. Abhandlung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, III, Bd. 22, IV, Bd. 26, V, Bd. 29. — [57] Ders., Sull azione patogena dei blastomiceti. Ann. d'ig. sperim. di Roma. Vol. VI, 1896. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, S. 158, 1897. — [58] Ders., Ueber die experimentelle Erzeugung der Russel'schen Fuchsinkörperchen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 276, 311, 1898. — [59] Ders., Ein weiterer Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 155, 1898. — [61] SECCHI, Das Vorkommen von Blastomyceten bei Keloidakne. Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 23, 1896. — [62] STERNBERG, Ueber pathogene Hefen. Verhdl. der Dtsch. Pathol. Gesellsch., 1901. — [63] STÖWER, Ueber die Wirkung pathogener Hefen am Kaninchenauge. Gräfe's Arch., Bd. 48, 1899. — [64] TOKISHIGE, Ueber pathogene Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896. — [65] WLAEFF & M. WEINBERG, Examen histolique des tumeurs provoqués chez les animaux par des levures virulentes. Bull. de la soc. anat. de Paris, 1899.

Während der Drucklegung erschien:

BUSCHKE, A., Die Blastomykose. Bibliotheca medica, Abteilung D II, Heft 10, 1902. Stuttgart, E. Nägele.

STERNBERG, CARL, Experimentelle Untersuchungen über pathogene Hefen. Zieglers Beiträge, Bd. 32, 1902.

COHN, E., Untersuchungen über eine neue tierpathogene Hefeart (Hefe Klein). Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.

XII.

Malariaparasiten.

Von

Dr. Reinhold Ruge,

Marineoberstabsarzt und Privatdozent in Kiel.

Mit 1 farbigen Tafel und 79 Abbildungen im Text.

Dem Zwecke des Buches entsprechend sollen Geschichte der Malariaforschung, Entwicklungs- und Uebertragungsweise der Malariaparasiten, Epidemiologie, sowie die Pathogenese der Malariafieber ausführlich, die klinischen und hygienischen Beziehungen der Malariaparasiten aber nur kurz abgehandelt werden. Daher können die letzteren Kapitel auch keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen, sondern nur als eine allgemeine Uebersicht der wichtigsten Thatsachen gelten.

I. Geographisches und Geschichtliches.

Die Rücksicht auf den Raum gestattet nicht, eine ausführliche ins einzelne gehende Darstellung der geographischen Verbreitung der Malariaparasiten zu geben. In gedrängter Kürze aber eine Uebersicht der Verbreitung der Malariaparasiten geben zu wollen, würde gleichbedeutend mit der Wiedergabe einer Reihe von mehr oder weniger bekannten geographischen Namen sein. Etwas Verständliches und Brauchbares kann aber eine derartige Uebersicht niemals werden, ganz abgesehen davon, dass sie nie auch nur annähernd vollständig sein kann.

Ich habe mich daher darauf beschränkt, nur wenige Angaben allgemeinster Art zu machen und verweise diejenigen, die sich besonders für die geographische Verbreitung der Malariafieber interessieren, auf diejenigen Spezialwerke, die einzelne Länder oder Küstenstrecken in dieser Hinsicht im besonderen behandeln, und auf die historisch-geographische Pathologie von Hirsch.

A. Geographisches.

Die Malariaparasiten finden sich in einer Zone, die von 40° S bis 60° N reicht. Allerdings sind sie in diesem ungeheueren Raume nicht gleichmäßig verteilt. Während sie an den Grenzen dieses Gebietes nur hin und wieder in seltenen Einzelfällen beobachtet werden, kommen sie in manchen Gegenden zwischen den Wendekreisen, z. B. Kamerun, Nigerdelta, Ost- und Zentral-Afrika, Sierra Leone oder Neu-Guinea, so häufig vor, dass sie den nosologischen Charakter dieser Länder bestimmen.

Weiterhin muss hervorgehoben werden, dass die Malariaparasiten hauptsächlich an niedrigen, sumpfigen Küsten oder in Gegenden gedeihen, die einen wasserreichen Untergrund haben. Worin das seinen Grund hat, werden wir später sehen.

Allerdings kommen sie auch in wüstenartigen Ländern, z. B. in Egypten und im Karst vor und zwar im ersteren Land auf scheinbar trockenem Sande, im Karst auf scheinbar wasserlosem Felsboden. Näheres hierüber wird im Kapitel »Epidemiologie« mitgeteilt werden. In den Gebirgen reichen sie nur bis zu einer ganz bestimmten Höhenlage, die je nach der Lage der Gebirge zum Aequator verschieden ist.

Verhältnismäßig frei oder ganz frei von Malariaparasiten können — selbst in den Tropen — Inseln sein, die in größerer Entfernung vom Festland liegen. Es lässt sich aber darüber, wie weit eine Insel vom Festland entfernt sein muss, um malariafrei zu sein, keine allgemein gültige Angabe machen. Es sind dabei lokale Einflüsse maßgebend. So gilt z. B. Neu-Caledonien als malariafrei, dasselbe wird von den Samoa-Inseln behauptet. Blutuntersuchungen aber, die allein ausschlaggebend sein würden, sind meines Wissens in diesen Gegenden noch nicht gemacht worden. Jedenfalls sind die Philippinen, die ebenfalls von einigen Autoren als malariafrei bezeichnet werden, malariadurchseucht.

B. Geschichtliches.

Von den Anschauungen und Ideen, die vor der Entdeckung der Malariaparasiten über das Zustandekommen der durch die Malariaparasiten hervorgerufenen Malariafieber herrschten, will ich nicht sprechen. Denn das würde zu weit führen.

Ich will vielmehr gleich mit der Entdeckung der Malariaparasiten beginnen, hieran in chronologischer Folge die Entwicklung von der Lehre der Malariaparasiten anschließen und erst am Schluss kurz die Arbeiten derjenigen Autoren besprechen, die das Vorhandensein der Malariaparasiten leugneten oder noch leugnen.

Am 6. November 1880 sah A. Laveran[1 u. 2], damals noch französischer Militärarzt, in Constantine zum erstenmal die Malariaparasiten im Blute eines Fieberkranken und zwar fand er in diesem Falle nicht nur die ungeschlechtlichen (amöboïden) Formen, die er corps sphériques pigmentés nannte, sondern auch die geschlechtlichen (Halbmonde und namentlich Geißelformen). Die letzteren Formen überzeugten ihn, dass er es mit einem lebenden Organismus zu thun hatte. Wegen der geißeltragenden Form nannte er den Malariaparasiten anfangs Oscillaria malariae, gab aber diesen Namen bald als nicht passend wieder auf. Er berichtete über seine Entdeckung zunächst in der Acad. de méd. unter dem 23. November und 28. Dezember 1880[1], sowie unter dem 25. Oktober 1881. Dieser ersten Mitteilung folgten in den Jahren 1881 und 1882 noch 5 weitere. Ich führe diese litterarischen Daten deshalb so genau an, weil später, wie wir gleich sehen werden, Laveran die Priorität der Entdeckung streitig gemacht wurde.

Die Laveran'sche Entdeckung wurde 1882 von Richard[4] als erstem bestätigt. Erst ein Jahr später begannen die Italiener sich der Malariaparasitenforschung anzunehmen, obgleich Laveran bereits 1882 in Rom gewesen war und dort Marchiafava und Celli seine Entdeckung demonstriert hatte. 1884 erschien das vorzügliche Buch Laverans, Traité des

fièvres palustres[2], und daraufhin schrieb ihm MARCHIAFAVA, dass das einzige, was sie (MARCHIAFAVA und CELLI) für Parasiten halten könnten, durch Methylenblau gefärbte Körnchen wären, ähnlich Mikrokokken, die sich manchmal zahlreich in den roten Blutkörperchen fänden (also wahrscheinlich die EHRLICHsche basophile Körnung). Die pigmentierten Gebilde aber, die LAVERAN (1898 p. 42) als Parasiten beschrieben hätte, wären nichts weiter als degenerierte und pigmentierte rote Blutkörperchen. MARCHIAFAVA & CELLI verteidigten auch noch 1884 auf dem Kongress in Kopenhagen den Bacillus malariae, nahmen aber trotzdem noch im Jahre 1888 die Priorität der Entdeckung der Malariaparasiten für sich in Anspruch. Ich will daher diesen Prioritätsstreit gleich hier einschieben und erst dann in der Chronologie der wichtigeren Arbeiten fortfahren.

Der Artikel, in dem MARCHIAFAVA & CELLI die Priorität der Entdeckung LAVERAN streitig machen, ist überschrieben: Notes sur les études modernes de l'étiologie de la fièvre malarienne par M. M. MARCHIAFAVA et CELLI[8] (1888 p. 306). Hier wird ausgeführt, dass LAVERAN den Autoren mit einem HARTNACKschen Mikroskop Okular 3, Obj. 7 nichts weiter als pigmentierte runde oder anders geformte Körperchen zeigen konnte, die keine weißen Blutkörperchen gewesen wären. Das wäre nichts Neues gewesen. Das hätten schon FRERICHS, KELSCH und andere gesehen. Trotz der Versicherung LAVERANS wären das keine Parasiten gewesen. Sie (die Autoren) hätten schon 1883 die Malariaparasiten beschrieben und LAVERANS Traité des fièvres palustres wäre erst 1884 erschienen (dass 1880—1883 bereits 8 Abhandlungen LAVERANS über die Malariaparasiten erschienen waren, wird nicht gesagt). Auf dem Kongress in Kopenhagen hätten sie zwar noch den Bacillus malariae verteidigt, aber nie behauptet, dass er im Blute zu finden wäre! In dieser Weise geht es fort. Auf diesen Prioritätsstreit noch weiter einzugehen, hat heute keinen Zweck mehr. Denn das Urteil darüber ist längst gesprochen. **Laveran gilt zur Zeit mit vollem Recht als der Entdecker der Malariaparasiten.**

In den Arbeiten von MARCHIAFAVA & CELLI aus den Jahren 1883[5] und 1885[7] wurde dargelegt, dass der Malariaparasit, den sie 1885 mit dem Namen »Plasmodium malariae«*) (1885 S. 787) bezeichnet hatten, sich wahrscheinlich durch Teilung vermehrte, dass er nichts mit den Geißeln, die LAVERAN für die vollentwickelten Malariaparasiten erklärt hatte, zu thun hätte und dass es mehr als wahrscheinlich wäre, dass LAVERAN die von den Autoren in Gestalt kleiner blauer pigmentierter Flecke angeblich zuerst beschriebene, eigentliche Form des Malariaparasiten gar nicht gesehen, sondern Vakuolen in den Blutkörperchen dafür gehalten hätte**). Ein gewisser Unterschied zwischen pigmentierten und nicht pigmentierten Formen der Malariaparasiten wird zwar schon gemacht, auch die Teilungsformen als solche werden schon richtig vermutet, aber erst GOLGI[10] legte im Herbst 1885 den Entwicklungsgang der Quartanparasiten klar und vervollständigte

*) Der Name ist nicht gut. »Denn ein Plasmodium oder Syncytium nennt man eine Protoplasmamasse mit eingebetteten Kernen, die nicht in bestimmte Zellterritorien um die einzelnen Kerne abgegrenzt ist. Diese Plasmodien oder Syncytien sind Zellagglomerate. Sie führen rückwärts durch die Stufe der vielkörnigen oder Riesenzellen zu den gewöhnlichen einkörnigen Elementarorganismen« (WALDEYER).

**) LAVERAN untersuchte damals nur frisches, ungefärbtes Blut, MARCHIAFAVA & CELLI aber sowohl frisches, ungefärbtes, als auch mit Methylenblau gefärbte Trockenpräparate.

seine grundlegenden Arbeiten durch Entdeckung des Entwicklungsganges der Tertianparasiten und ihres Verhältnisses zum Fieberverlauf (1886). In den nächsten Jahren stand vorwiegend die durch die Arbeiten GOLGIS in Fluss gekommene Frage, ob man es mit einer oder mehreren Malariaparasitenarten zu thun hätte, im Vordergrund des Interesses. Die Folge dieser Arbeiten war, dass MARCHIAFAVA & CELLI[9] 1890 den Parasiten des Sommer-Herbstfiebers (Tropenfieberparasiten), von den großen Parasitenarten abtrennten.

Italienische Forscher, und unter diesen zuerst MARCHIAFAVA & CELLI (1885 S. 795), versuchten die Frage der Unität und Pluralität der Malariaparasiten auf experimentellem Wege zu lösen. Da bereits GERHARDT[11] im Jahre 1884 gezeigt hatte, dass sich die Malariafieber durch Einspritzen von Malariablut übertragen ließen, so benutzten die genannten Autoren diese Erfahrung und impften Gesunde mit Malariablut. Es gelang wiederholt bei den Geimpften durch Bluteinspritzung denselben Fiebertypus wieder zu erzeugen, an dem der Stammimpfling litt. Indes es wurde doch auch über eine Reihe von Fällen berichtet, in denen das nicht gelungen war. Das hatte, wie sich später herausstellte, seinen Grund darin, dass der Stammimpfling nicht einwandfrei gewesen war d. h. dass nicht festgestellt worden war, ob er nicht etwa früher an einer anderen Fieberart gelitten hatte, als diejenige war, an der er zur Zeit krankte, als ihm das Blut zur Impfung entnommen wurde. Dasselbe galt natürlich auch für den Geimpften. Im großen und ganzen sprachen aber die Ergebnisse dieser Impfungen, die von ANTOLISEI & GUALDI, ANGELINI, BACCELLI, BASTIANELLI, BEIN, BIGNAMI, CALANDRUCCIO, MANNABERG, DI MATTEI und SANTORI ausgeführt wurden, für die 3-Teilung der Parasiten. Ueberzeugend für alle Forscher aber waren sie nicht, wie die Einwände LAVERANS (vgl. S. 796) zeigen.

Inzwischen hatte man sich aber auch dem Studium des feineren Baues der Malariaparasiten zugewendet. Die ersten, die nähere Untersuchungen hierüber anstellten, waren CELLI und GUARNIERI[13] (1889), nachdem schon MARCHIAFAVA & CELLI 1885 S. 790) ein Endo- und Ektoplasma am Parasiten unterschieden hatten. Doch konnte in dieser Beziehung nichts erreicht werden, was allgemeine Anerkennung gefunden hätte. Denn es fehlte eine brauchbare Färbemethode. Mit den bis dahin bekannten, konnte man Plasma und Kernsubstanz der Parasiten nicht voneinander trennen. Erst im Jahre 1891 trat ROMANOWSKY[14] mit seiner neuen Methode hervor, die gestattete, die Kernsubstanz der Malariaparasiten, das Chromatin, zu färben. Aber diese Methode war vom Zufall so abhängig, dass sie zunächst keine weitere Verbreitung fand. Erst als sie von ZIEMANN[15] 1896 wieder aufgenommen, und durch eine Modifikation ihr Gelingen vom Zufall weniger als vorher abhängig gemacht wurde, kam sie mehr in Aufnahme und wurde dann noch weiter verbessert. Es folgten die dahin zielenden Arbeiten im Berliner Institut für Infektionskrankheiten, die Arbeit von NOCHT[16], die das eigentliche färbende Agens klarlegte, diejenige von RUGE[17], bestätigende von MAURER[18], BERESTNEFF[19], STÈPHANSKI[20] und diejenigen von REUTER[21] LEISHMANN[36] und WRIGHT[37].

Während nun durch die genannten Autoren nicht nur die verschiedenen Arten der Malariaparasiten und ihr Entwicklungsgang im menschlichen Körper, sondern auch ihr feinerer Bau klargelegt worden war, schlugen alle Versuche, die Malariaparasiten künstlich zu züchten oder auf Tiere überzuimpfen oder in der Außenwelt nachzuweisen, fehl.

Indessen die zahlreichen in dieser Hinsicht angestellten Untersuchungen hatten doch ihr Gutes. Es wurden auf diese Art eine Reihe von Blutparasiten bei den verschiedensten Tieren entdeckt. Diese Blutparasiten hatten zwar zum Teil eine große Aehnlichkeit mit den menschlichen Malariaparasiten, ließen sich aber doch stets von ihnen unterscheiden. In welcher Weise diese Untersuchungen über tierische Blutparasiten von einschneidender Bedeutung wurden, werden wir bald sehen. Zunächst übten sie keinen bemerkbaren Einfluss auf die Malariaforschung aus. Es schien vielmehr ein gewisser Stillstand einzutreten. Wohl wurde die LAVERANsche Entdeckung immer mehr Gemeingut der Aerzte und es gelang mit ihrer Hilfe oft noch da die Diagnose auf Malaria zu stellen, wo das früher nicht möglich gewesen war*), aber trotz und alledem blieben der Infektionsmodus der Malaria in Dunkel gehüllt und die alten epidemiologischen Anschauungen unerschüttert bestehen. Noch 15 Jahre nach der Entdeckung der Malariaparasiten bekämpften sich die alten Uebertragungstheorien genau so wie 15 Jahre vor LAVERANS Entdeckung. Die einen sagten, die Malaria wird durch die Luft übertragen, die anderen sahen das Wasser als Infektionsträger an. Eine Einigung war nicht zu erzielen. Eine Lösung der Frage durch epidemiologische Beobachtungen gelang nicht. Sie sollte auch nicht durch epidemiologische, sondern durch ganz anders geartete Untersuchungen entschieden werden. Eine dritte bis dahin wenig in den Vordergrund getretene Uebertragungstheorie »die Malaria-Moskito-Theorie« sollte sich schließlich als die richtige erweisen.

Nachdem, wie eben gesagt, alle Versuche, die Malariaparasiten in der Außenwelt nachzuweisen, fehlgeschlagen waren, oder die scheinbar positiven Erfolge in dieser Hinsicht sich sehr bald als Täuschungen erwiesen hatten — ich erinnere nur an die von GRASSI im Nasenrachenraum von Tauben gefundenen Amöben — gab man die Untersuchungen in dieser Richtung schließlich auf und beschäftigte sich wieder mit jenen rätselhaften Formen der menschlichen Malariaparasiten, die von jeher sowohl ihrer Gestalt als auch wegen ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Chinin aufgefallen waren, den Halbmonden.

Es wollte lange nicht gelingen, ihre Bedeutung zu ergründen. Italienische Autoren hatten sie anfangs für sterile Gebilde gehalten, die mit der eigentlichen Malariainfektion nichts mehr zu thun hätten und dem Untergang geweiht wären. Dieser Ansicht huldigten namentlich MARCHIAFAVA & CELLI (1890 S. 1012). Ja! BIGNAMI & BASTIANELLI[22] behaupteten sogar, dass die Halbmonde während der Apyrexie zerstört würden. Die Ansicht von der Sterilität der Halbmonde erhielt dadurch eine Stütze, dass es selbst mit der von ZIEMANN verbesserten ROMANOWSKY-Färbung gar nicht oder nur mangelhaft möglich war, das Chromatin der Halbmonde zu färben. Erst später, als die ROMANOWSKY-Färbung noch wesentlich weiter ausgebildet war, zeigte es sich, dass auch die Halbmonde ein recht gut färbbares Chromatin besitzen.

Weil ferner keine Einigung darüber zu erzielen war, ob die Spindeln und Sphären sich aus den Halbmonden entwickelten oder nicht, so brachte auch die Entdeckung SACHAROFFS (1895), dass die Geißeln der Sphären aus Chromatin beständen und somit lebensfähige Gebilde wären, in dieser Beziehung keine Klarheit. Bei einer der-

*) COUNCILMAN schrieb: »Der Wert dieser diagnostischen Methode ist für uns nur dem des Tuberkelbacillus nachzusetzen« (Fortschr. Med. 1885, S. 505).

artigen Sachlage war es möglich, dass, als die von MANSON[24] (1894) aufgestellte Hypothese, dass die Geißelformen die Fortpflanzung der Malariaparasiten außerhalb des menschlichen Körpers vermittelten, sehr an Wahrscheinlichkeit gewann, BIGNAMI den Versuch machen konnte, die Befunde, die er über die biologische Stellung der Halbmonde erhoben hatte, umzudeuten und zu behaupten, dass er die Halbmonde als nur für den Menschen sterile Formen betrachtet habe und dass in seinen Arbeiten »die progressive Entwickelung dieser Idee bis zur definitiven Beweisführung der Thatsache, dass die Halbmonde ihren Lebenscyklus im Organismus des Anopheles claviger vollendeten,« zu finden wäre.

Dabei hatte BIGNAMI[25] noch 1896 die Hypothese von MANSON, dass die Geißelformen diejenigen Formen wären, die sich in der Mücke weiterentwickelten, lebhaft bekämpft und der Meinung Ausdruck gegeben, dass die Malariafieber wohl durch die Stiche von Mücken übertragen würden, dass sich aber die Mücken wahrscheinlich in sumpfigem Boden mit Malariaparasiten infizierten. Er schrieb damals: »Da es also mehr als unwahrscheinlich ist, dass der Malariaparasit aus dem kranken Menschen in die Außenwelt gelangen muss, um hier seinen Lebenscyklus zu vollenden, so ist es natürlich höchst zweifelhaft, ob wir hoffen dürfen, in diesem hypothetischen Verlassen des Körpers die erste Außenweltphase des Parasiten zu erblicken.« *)

Nun hatte zwar schon LAVERAN bei seinen ersten Untersuchungen den Uebergang von Halbmonden in Spindeln und Sphären beobachtet und war der Meinung gewesen, dass die Geißeln die eigentlichen fertigen Malariaparasiten seien. Er hatte sich auch 1884 der von KING[26] (1883)**) zuerst mit Bestimmtheit ausgesprochenen Hypothese angeschlossen, dass die Mücken die Malariakeime übertrügen, hatte aber bei dem damaligen Stande der Kenntnisse die Funktion, die den Halbmonden und Sphären bei der Fortpflanzung der Malariaparasiten zukommt, nicht erkennen können.

Es ist unmöglich, im Rahmen dieser kurzen Arbeit alle die Ansichten der zahlreichen Autoren, die über die Geißelfäden geschrieben haben, anzuführen. Ich will nur so viel sagen, dass sich zwei Meinungen gegenüberstanden. Die einen hielten die Geißelformen für Degenerationserscheinungen, die anderen für lebensfähige Gebilde. Zu den letzteren gehörte auch MANNABERG[27], der sich dahin aussprach (1893), dass in den Geißelfäden der Malariaparasiten Organe zu erblicken wären, welche die Anpassung der Parasiten an saprophytische Verhältnisse vermittelten. Da das Blut diesen jungen Saprophyten als Nährboden nicht zusage, so stürben sie ab. Er kam mit dieser Idee der Wahrheit ziemlich nahe. Daran allerdings, dass die Geißelfäden zur Weiterentwickelung der Malariaparasiten in der Mücke dienen könnten, konnte er noch nicht denken.

Die Ansicht, dass die Geißelfäden dazu bestimmt wären, in der Mücke die Weiterentwickelung der Malariaparasiten zu ermöglichen, sprach 1894 MANSON[28] aus, nachdem er schon früher nachgewiesen hatte,

---

* Auf die Widersprüche in BIGNAMIS Angaben hat zuerst KOSSEL hingewiesen. Seinem Aufsatz (Deutsch. med. Woch., 1899, Nr. 11, S. 183/184) sind die obigen Ausführungen zum Teil entnommen.

**) Wie aus KING's Arbeit selbst hervorgeht, hat K. die Malaria-Moskito-Theorie nicht zuerst aufgestellt; denn er spricht von ihr als etwas Bekanntem. Auch NOTT (1848) erwähnt die Malaria-Moskito-Theorie, »als ob sie schon etwas Bekanntes wäre«. (Citiert nach NUTTALL.) Wer aber eigentlich die Malaria-Moskito-Theorie zuerst aufgestellt hat, lässt sich nicht mehr feststellen, nachdem NUTTALL gezeigt hat, dass die angebliche Urquelle, JOHN CRAWFORD, »Mosquital origin of Malarial disease« (1807), gar nicht vorhanden ist.

dass für die Filaria Bancrofti Mücken die Zwischenwirte abgaben. 1895 gelang es dann Ronald Ross, der seine Untersuchungen auf Veranlassung von Manson anstellte, zu zeigen, dass die Halbmonde sich im Mückenmagen viel leichter zu Sphären verwandelten und dass diese Sphären leichter als in vitro Geißelfäden bildeten. Ross & Manson nahmen daher damals an, dass die Geißeln direkt in die Organe der Mücke eindrängen, auf irgendwelche Weise sich weiter entwickelten und vielleicht nach Analogie des Texasfiebers auf die junge Mückengeneration übertragen würden. Manson stellte sich diese Uebertragung folgendermaßen vor. Das Weibchen, das sich durch Saugen von Malariablut infizierte, legt in einem Wasser seine Eier ab und stirbt. Die auskommenden Larven fressen den infizierten Leichnam der Muttermücke, werden dadurch selbst infiziert, gelangen mit dem Trinkwasser in den Menschen und infizieren diesen. Entsprechend dieser Auffassung stellte Ross auch seine ersten Uebertragungsversuche an.

Wie bereits erwähnt, wurde diese Ansicht von Manson & Ross durch Bignami (1896) unter der Behauptung, dass die Geißeln Degenerationsprodukte wären, lebhaft bekämpft. Grassi hielt die Geißelfädenbildung damals gleichfalls für einen Degenerationsvorgang. Da kam 1897 die Entdeckung Mac Callums[29]. Dieser Autor wies nach, dass die Geißelfäden Spermatozoën wären, die in die nicht geißelnden Sphären eindrängen und sie befruchteten. In demselben Jahre (August 1897) fand Ross[30] am Magen von zwei Mücken*), die halbmondhaltiges Malariablut gesogen hatten, pigmentierte Körper, die er als eine Entwicklungsstufe der Malariaparasiten in der Mücke ansprach.

Er hatte Recht mit seiner Vermutung. Er hatte in der That als Erster den Anfang der Entwicklung der menschlichen Malariaparasiten in der Mücke (Anopheles) gesehen. Er wusste allerdings damals noch nicht, dass die Mücke, in der er diese pigmenthaltigen Zellen gefunden hatte, ein Anopheles war. Er erkannte aber, dass es eine andere als der common grey mosquito war und nannte sie daher »dappled-winged mosquito«.

Grassi ist aber in dieser Beziehung anderer Meinung. Noch in der 2. Auflage seines großen Werkes[31] erklärt er, dass er**) und nicht Ross entdeckt habe, dass die Weiterentwicklung der menschlichen Malariaparasiten im Anopheles vor sich ginge. Dem ist aber nicht so. Denn Grassi würde nur dann sich die Priorität dieser Entdeckung zusprechen können, wenn es ihm gelungen wäre, nachzuweisen, dass die beiden Mücken, in denen Ross zum erstenmal die Zygoten des Tropenfieberparasiten sah, keine Anopheles gewesen wären und dass die pigmentierten Cysten daher Proteosoma-Cysten gewesen sein könnten. Das ist ihm (Grassi) aber nicht gelungen. Denn alle Angaben, die Ross seiner Zeit in seiner ersten Mitteilung gemacht hat, zeigen klar, dass er (Ross) thatsächlich mit Anopheles experimentiert und zwar einwandfrei experimentiert hat. Denn er sagt erstens, dass er die »Dappled-winged mosquitoes« aus Eiern züchtete. Er beschreibt ferner die Eier derart, dass sie sofort als Anopheleseier zu erkennen sind und last not least geht aus den Briefen an E. Charles[32] hervor, dass Grassi selbst die ihm

*) Mangels sicherer Bestimmung bezeichnete er sie damals einfach als dappled-winged mosquitoes.

**) »Die Idee, dass der Anopheles die menschliche Malaria überträgt, ist aus meinem Hirn entsprungen«![33].

von Ross als dappled-winged mosquitoes überschickten Mücken seiner Zeit (Nov. 1898) für Anopheles erklärte.

Ross hat also die Entdeckung gemacht, dass sich die menschlichen Malariaparasiten im Anopheles weiter entwickeln. Grassi hingegen hat das Verdienst, den von Ross eröffneten Weg weiter verfolgt und den ganzen Entwicklungsgang nicht nur des Tropenfieber-, sondern auch des Tertian- und Quartanparasiten sowie die näheren Bedingungen ihrer Entwicklung im Anopheles klargelegt zu haben. Er hat dieses ihm als Zoologe besonders günstig liegende Thema eingehend studiert.

Nach seiner ersten Entdeckung (1897) war Ross gezwungen, seine Arbeiten mit menschlichen Malariaparasiten zu unterbrechen, weil sich damals in Indien infolge der Pest eine große Bewegung gegen Impfungen jeder Art entwickelte, und er daher nicht an Menschenmaterial arbeiten konnte. Er wendete sich darum dem Studium der Vogelmalaria zu und legte bis zum Juli 1898 nicht nur den ganzen Entwicklungsgang des Proteosoma (eines echten Malariaparasiten) in der Mücke, sondern auch die Uebertragungsweise dieses Parasiten durch Mücken (grey mosquito = Culex pipiens) auf gesunde Vögel klar. Manson[24] berichtete darüber im Juni und Juli 1898.

Erst im November 1898 stellten Grassi, Bignami & Bastianelli die ersten entsprechenden Versuche mit menschlichen Malariaparasiten an und fanden im Magen von zwei Anopheles, die halbmondhaltiges Blut gesogen hatten, Gebilde, die denen glichen, die Ross schon $^5/_4$ Jahr vorher bei dem dappled-winged mosquito gesehen und ebenfalls als Entwicklungsstadium der menschlichen Malariaparasiten angesprochen hatte. Trotzdem behauptet Grassi jetzt, dass er seine Versuche unabhängig von Ross begonnen habe.

Interessant ist es, über diesen Punkt den ersten von den Briefen Edmonston Charles' an Ross zu lesen, in dem mitgeteilt wird, wie angelegentlich die italienischen Autoren die Untersuchungen von Ross verfolgt hatten.[32] Ende November 1898 berichten denn auch Bastianelli, Bignami & Grassi[34], dass sie in zwei Anopheles claviger, die halbmondhaltiges Malariablut gesogen hatten, Zygoten gefunden hätten. Im Anfang Dezember 1898 folgt die Mitteilung Bignamis[25] über die Anfang November durch Mücken bewerkstelligte Malariainfektion des Mannes Sola und Ende Dezember 1898 veröffentlichten Grassi, Bignami & Bastianelli[34] den vollständigen Entwicklungsgang des Tropenfieberparasiten im Anopheles claviger. Mit dieser letzteren Arbeit war das von Ross begonnene Werk vervollständigt und bis zu einem gewissen Grade abgeschlossen worden.

Es war aber noch nicht festgestellt worden, ob der Anopheles allein imstande wäre, die menschlichen Malariaparasiten weiter zu entwickeln oder ob noch andere Mückenarten dabei in Frage kämen. Grassi[31] hatte diese wichtige Frage dadurch zu lösen gesucht, dass er festzustellen versuchte, welche Mückenarten in berüchtigten Malariagegenden hauptsächlich vorkämen und glaubte aus seinen Untersuchungen zunächst den Schluss ziehen zu müssen, dass außer dem Anopheles claviger auch noch der Culex penicillaris, und der Culex malariae an der Uebertragung der Malariaparasiten beteiligt wären. Die erste Mitteilung Grassis über die Beteiligung des Culex penicillaris an der Uebertragung der Malariafieber entbehrte jeglicher Stütze. Denn das Blut derjenigen Leute, die nach den Stichen dieses Culex an Malariafiebern erkrankt sein sollten, war nicht einmal auf Malariaparasiten untersucht worden. Auch der

positiv ausgefallene Infektionsversuch bei dem Kranken, SOLA, brachte in dieser Hinsicht keine Klarheit, weil auch hier neben dem Anopheles noch Culexarten mit benutzt worden waren und nachträglich natürlich nicht mehr festgestellt werden konnte, durch den Stich welcher Mückenart die Malariaerkrankung hervorgerufen worden war. Zu gleicher Zeit war man auch im Zweifel darüber, ob diejenige Mücke, welche malariaparasitenhaltiges Blut gesogen hatte, die Malariaparasiten übertrüge, oder ob es ihre Nachkommen wären. Diese letztere Annahme lag sehr nahe, weil SMITH und KILBORNE für die Zecken, die das Texasfieber der Rinder übertragen, nachgewiesen hatten, dass die Uebertragung dieser malariaähnlichen Parasiten hier erst durch die Nachkommen derjenigen Zecken vermittelt wird, die texasfieberparasitenhaltiges Blut gesogen haben. GRASSI, BIGNAMI & BASTIANELLI[34] glaubten auch anfangs in Culexlarven und in Mückeneiern Körper gefunden zu haben, die sie als Malariaparasitensporen ansprachen. Diese Annahme hat sich aber nicht bestätigt.

Je weiter aber die Forscher in das Wesen der Uebertragungsweise der Malariafieber eindrangen, desto verwickelter schienen sich die Verhältnisse zu gestalten. Fortwährend tauchten neue Fragen auf. Nachdem durch die Arbeiten italienischer Forscher und durch diejenigen von R. ROSS, ZIEMANN und anderen gezeigt worden war, dass nur der Anopheles die menschlichen Malariaparasiten weiter entwickeln kann, galt es, festzustellen, ob die Malariaparasiten nur zwischen Mensch und Stechmücke zirkulierten oder ob sie etwa noch auf andere Warmblüter übertragen werden könnten. Derjenige, der diese Frage zuerst stellte und in klarer Weise entschied, war R. KOCH[35]. Er untersuchte alle Tierarten, deren er habhaft werden konnte, auf menschliche Malariaparasiten und versuchte eine Reihe von Tieren, darunter auch menschenähnliche Affen, mit Malariaparasiten zu infizieren. Er fand bei zahlreichen Tieren wohl Malariaparasiten im Blute, aber diese Parasiten unterschieden sich stets von den menschlichen Malariaparasiten und diese letzteren auf irgend eine Tierart überzuimpfen, gelang ihm ebensowenig, wie es früher jemandem gelungen war. Auf Grund dieser Untersuchungen kam R. KOCH zu der Ueberzeugung, dass die menschlichen Malarienparasiten nur zwischen Mensch und Stechmücke zirkulieren. Diese Erkenntnis war für die Auffassung der Verbreitungsweise der Malaria von großer Bedeutung: namentlich für die Durchführung des Systems, das R. KOCH, auf Grund dieser von ihm festgestellten Thatsache, entwickelte, als er die Art und Weise präzisierte, wie die Malariafieber rationell bekämpft und ausgerottet werden könnten. Die Mittel und Wege, die R. KOCH dafür angab, werden uns noch im Kapitel Prophylaxe beschäftigen.

Hier will ich nur noch bemerken, dass der italienische Malariaforscher CELLI, der zu gleicher Zeit wie KOCH über diese Fragen arbeitete, sich die Priorität in dieser Beziehung zuschreibt und behauptet, dass er zuerst festgestellt hätte, dass die menschlichen Malariaparasiten nur zwischen Mensch und Anopheles zirkulierten. In der That ist seine diesbezügliche Veröffentlichung einige Tage früher abgeschlossen und ein paar Wochen früher als die KOCHsche erschienen, die der deutschen Regierung eingeschickt worden war und infolge dessen eine erhebliche Verzögerung in der Veröffentlichung erlitt. Indessen in allen Arbeiten CELLIS, die auf die in Rede stehende Frage Bezug haben, ist der Hauptbeweisgrund, mit dem der ganze Satz von dem alleinigen Zirkulieren der menschlichen Malariaparasiten zwischen Mensch und Anopheles steht und fällt und ohne welchen der obenstehende Satz überhaupt nicht aufgestellt

werden kann, nicht mit einem Worte erwähnt. CELLI[38] spricht nämlich nirgends davon, dass die menschlichen Malariaparasiten immer nur im menschlichen Blut, nie aber im Blute eines anderen Lebewesens gefunden worden sind, während die KOCHschen Ausführungen diesen Kardinalpunkt in klarer und logischer Weise hervorheben. Ich kann daher den Prioritätsanspruch CELLIS in dieser Beziehung ebensowenig anerkennen, wie denjenigen, den er seiner Zeit in Gemeinschaft mit MARCHIAFAVA gegen LAVERAN erhoben hat.

Um nun diese durch wissenschaftliche Untersuchungen festgestellte Thatsache, dass der Anopheles die menschlichen Malariaparasiten überträgt, noch experimentell zu bestätigen, machten 3 englische Forscher, SAMBON, LOW und REES folgenden Versuch. Sie wohnten während der Fieberzeit in der Nähe des als Fiebernest schlimmster Art bekannten Ostia, in einem Hause, dessen Fenster und Thüren durch Drahtnetze gegen das Eindringen von Mücken geschützt waren. Sie bewegten sich während des Tages genau so wie die Umwohnenden, die alle mehr oder weniger an Malariafieber litten, vermieden es aber von Sonnenuntergang bis Sonnenaufgang auszugehen und sich Mückenstichen auszusetzen. Sie blieben während der ganzen Zeit frei von Malariafiebern. Dieser Versuch bestätigt die KOCHsche Ansicht, dass in der That die Malariakeime nur durch Mücken (Anopheles) übertragen werden. Der einzige Einwand, der gegen den Versuch dieser 3 englischen Forscher erhoben werden könnte, ist der, dass die 3 Forscher vielleicht infolge einer natürlichen Immunität fieberfrei geblieben wären. Da aber natürliche Immunität gegen Malaria beim Europäer etwas ganz außerordentlichSeltenes ist, so kann wohl der eben gemachte Einwand unberücksichtigt bleiben.

Bei der Besprechung der Arbeiten derjenigen Autoren, die die Malariaparasiten nicht anerkennen, kann ich mich kurz fassen. Es hat aber ein gewisses Interesse, diese Arbeiten zu erwähnen, weil sie zum größten Teil noch aus der Zeit stammen, in welcher man sich Krankheitserreger nicht gut anders denn als Bakterien oder Kokken vorstellen konnte. So wurde denn der Bacillus malariae nicht nur gesucht, sondern auch gefunden. KLEBS & TOMMASI-CRUDELI[39] waren es, die ihn 1879 entdeckten. CUBONI, MARCHIAFAVA[40], welch letzterer im Verein mit CELLI später LAVERAN die Priorität der Entdeckung der Malariaparasiten streitig zu machen suchte, MARCHAND[41] und ZIEHL[42] schlossen sich unmittelbar an. Ja! selbst 1889, als GOLGI bereits längst den Entwicklungsgang der Tertian- und Quartanparasiten klargelegt hatte, versuchte es SCHIAVUZZI[43] noch einmal, den Bacillus malariae zu retten. Indes seine Versuchsanordnung war so mangelhaft, dass er das, was er beweisen wollte, dass nämlich der von ihm in der Luft von Pola gefundene Bacillus, der morphologisch mit den KLEBS'schen übereinstimmte, der Erreger der Malaria-Erkrankungen wäre, nie bewiesen hat.

Späterhin aber traten MOSSO[44] (1887) und MARAGLIANO[45] mit der Behauptung auf, dass die Veränderungen, die bei Malariafiebern an den roten Blutkörperchen beobachtet und von vielen Autoren für Parasiten ausgegeben würden, nichts weiter als Degenerationszustände der roten Blutkörperchen selbst wären. Sie stützten sich dabei auf Beobachtungen, die sie über die Veränderungen an Hundeblut gemacht hatten, das in die Bauchhöhle von Vögeln eingespritzt oder unter Paraffinabschluss auf 50° C. erhitzt worden war. Es war mit diesen Angriffen wie mit so vielen anderen, die gegen die parasitäre Theorie der Malariafieber und später gegen die Malaria-Moskito-Theorie gerichtet wurden. Sie gingen

zum Teil von Leuten aus, die niemals Malariaparasiten gesehen hatten — Mosso selbst gab an, dass er die Malariaparasiten nur aus Abbildungen kannte (vgl. Virch. Arch., Bd. 109, S. 264) — oder oberflächlich beobachteten. CATTANEO & MONTI[46] widerlegten die Behauptungen von Mosso und MARAGLIANO dadurch, dass sie deren Versuche nachmachten und fanden, dass keine einzige der Degenerationsformen der roten Blutkörperchen Pigment enthielt. Aber selbst noch 1899 hat LEGRAIN[47], der viel Blutuntersuchungen bei Malariakranken gemacht hat, die Malariaparasiten negiert. Auf die Arbeiten der Gegner der Malaria-Moskito-Lehre kann ich hier nicht eingehen, da diese Frage zur Zeit im Vordergrund des Interesses steht und noch nicht der Geschichte angehört.

Litteratur.

[1] LAVERAN, Acad. de méd., 23. nov. et 28. déc. 1880. — [2] Ders., Traité des fièvres palustres, 1884. — [3] Ders., Traité du paludisme, 1898, p. 42, Anm. 2. — [4] RICHARD, Comptes rend. de l'Acad., 1882. — [5] MARCHIAFAVA & CELLI, Fortschr. Med., 1883, S. 573. — [6] Dies., ebd., 1884, S. 745. — [7] Dies., ebd., 1885, S. 339 u. 787, 795. — [8] Dies., Arch. ital. de biolog., 1888, tome IX, p. 306. — [9] Berl. Klin. Woch., 1890, S. 1010. — [10] GOLGI, Mitteilung an die R. Academia di Medicina di Torino in der Sitzung vom 20. XI. 1885. Arch. per le Scienze med., vol. X, Torino 1886, deutsch in Fortsch. Med., 1886, S. 575. — [11] GERHARDT, Z. f. klin. Med., 1884, S. 372. — [12] ANTOLISEI & GUALDI, Arch. ital. de biolog., 1890, S. 301. — [13] CELLI & GUARNIERI, Fortschr. Med., 1889. — [14] ROMANOWSKY, Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria, 1891. — [15] ZIEMANN, Ueber Malaria- und andere Blutparasiten, 1898. — [16] NOCHT, Zur Färbung der Malaria-Paras. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXV, 1899. — [17] RUGE, Ein Beitrag zur Chromatinfärbung u. s. w. Z. f. Hyg. u. Inf., Bd. XXXIII, 1900. — [18] MAURER, Die Tüpfelung d. Wirtszelle d. Tertianpar. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXVIII, 1900. — [19] BERESTNEFF, Russ. Arch. f. Pathologie u. s. w., 1900. — [20] STÉPHANSKY, ebd., 1901. — [21] REUTER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXX, 1901. — [22] BIGNAMI & BASTIANELLI, Hyg. Rundsch., 1891, Nr. 2. — [23] SACHAROFF, Centralbl. f. Bakt., 1895, Bd. XVIII, S. 374. — [24] MANSON, British Medical Journal, 1894, Dez., und 1896, März. Brit. med. Journ., 1898, 18. VI. u. 24. IX. — [25] BIGNAMI, Policlinico, 15. Juli 1896. Lancet, 1898, 3. XII. — [26] KING, Mosquitoes and malaria. Popular Science Monthly, Sept. 1883. — [27] MANNABERG, Die Malariaparasiten, 1893, S. 33. — [28] MANSON, On the nature and significance of the crescentic and flagellate bodies in malarial blood. Brit. Med. Journ., 1894, vol. II. On the life-history of the malaria germ out side the human body. Brit. Med. Journ., 1896, 14. III, vol. I. — [29] MAC CALLUM, On the flagellate form of the malarial parasite. Lancet, 1897, 13. XI. — [30] RONALD ROSS, On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malarial blood. Brit. Med. Journ., 1897, 18. XII; ibid. 1898, 26. II. — [31] GRASSI, La malaria propagata esclusivemente per mezzo di peculiari insetti (zanzaroni e zanzare palustri), Rend. d. R. Accad. dei Lincei, 1898, 2. X. Die Malaria, Studien eines Zoologen, 1901. — [32] CHARLES, Lettres from Rome on the new discoveries in Malaria, 1900. — [33] CALANDRUCCIO, Ancora le scoperte del Prof. S. B. Grassi, sulla Malaria, 1901, p. 1. — [34] G. BASTIANELLI, A. BIGNAMI, B. GRASSI, Coltivatione della semilune malariche dell'uomo nell'Anopheles claviger Fabr. Nota preliminare. all Real. Accad. dei Lincei, 1898, 15./XI; R. Accad. dei Lincei, 1898, 22. XII. Ulteriore ricerche sul ciclo dei parassiti malarici umani nel corpo de zanzarone. Ibid., 1898. — [35] R. KOCH, Erster Bericht über die Thätigkeit d. Malaria-Exped. Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 37, S. 602. — [36] LEISHMANN, The Applicat. of Romanowskys Stain in Malaria. Brit. Med. Journ., 1901, p. 635. — [37] WRIGHT, Journ. of Medic. Research. vol. VII. No. 1 (New Series, vol. II, No. 1) January, 1902. — [38] CELLI & DEL PINO, Centralbl. f. Bakter. I. Abt. Bd. XXVI, S. 481, 1899, Beitrag zur Kennt. d. Malariaepidem. vom neust. ätiolog. Standpunkt aus. — [39] Arch. f. exper. Pathol. 1879, Bd. II, S. 311. — [40] Arch. f. experim. Pathol., Bd. XIII, S. 265. — [41] Virch. Arch., Bd. 88, S. 104. — [42] Deutsche Med. Woch., 1882, S. 647. — [43] ZIEGLER-NAUWERCK, Beiträge z. pathol. Anat., 1889, S. 421. — [44] Berl. Klin. Woch. 1887, Virch. Arch., Bd. 109, S. 264, Arch. ital. de biolog., 1891, p. 203. — [45] Arch. ital. de biolog., 1891, p. 200. — [46] CATTANEO & MONTI, Altérat. dégéner. d. corpusc. roug. du sang et leurs altérat. malar. Arch. ital. de biolog., 1889, p. 408. — [47] LEGRAIN, Introduct. à l'étude des fièvres des pays chauds, 1899.

II. Die menschlichen Malaria-Parasiten.

Allgemeines. Die menschlichen Malariaparasiten sind einzellige tierische Lebewesen, die aus Protoplasma, Kernsubstanz und einer rings um den Kern gelegenen Masse, der achromatischen Zone, bestehen. Sie haben einen doppelten Entwicklungsgang. Der ungeschlechtliche (Schizogonie) vollzieht sich im Menschen, der geschlechtliche (Sporogonie) in der Stechmücke Anopheles. Die Zoologen betrachten daher den Menschen als den Zwischenwirt und den Anopheles als den eigentlichen Wirt der menschlichen Malariaparasiten. Während des ungeschlechtlichen Entwicklungsganges schmarotzen die menschlichen Malariaparasiten auf und in den roten Blutkörperchen, verwandeln das Hämoglobin derselben durch ihre Verdauungsthätigkeit in Melanin und zerstören dabei die roten Blutkörperchen.

Die ungeschlechtliche Entwicklung geht derart vor sich, dass ein kleines ring- oder scheibenförmiges Protoplasmastückchen, das mehr oder weniger deutliche amöboïde Beweglichkeit zeigt, sich an ein rotes Blutkörperchen anheftet und schließlich in dasselbe eindringt. Es wächst ziemlich rasch, verliert früher oder später seine amöboïde Beweglichkeit, bildet mehr oder weniger Pigment in seinem Innern und teilt sich schließlich durch Kernzerschnürung in eine beschränkte Anzahl von jungen Parasiten (Merozoïten), die den eben beschriebenen Kreislauf von neuem beginnen. Aber schon während dieses Kreislaufes werden im menschlichen Blute Formen gebildet, die dazu bestimmt sind, den geschlechtlichen Entwicklungsgang der Malariaparasiten in der Stechmücke Anopheles zu vermitteln. Es sind das große den erwachsenen ungeschlechtlichen Formen ähnelnde Parasiten (Gameten*), die aber nur beim kleinen Tropenfieberparasiten eine besondere Gestalt (Halbmonde) haben. Sie zerfallen in zwei Arten. Die eine Art erscheint hyalin, die andere ist fein granuliert. Die hyalinen Parasiten sind die männlichen (Mikrogametocyten), die fein granulierten die weiblichen Elemente (Makrogameten). Diese Formen kommen im menschlichen Blute nicht zur weiteren Entwicklung, wohl aber im Magen des Anopheles. Dort entsenden die männlichen Individuen ihre Spermatozoën (Mikrogameten) in Gestalt von kleinen Geißeln, die die weiblichen Elemente befruchten. Diese letzteren entwickeln sich dann in der Mückenmagenwand zu Cysten (Zygoten), die unter Bildung von Tochterkugeln (Sporoblasten) in zahllose Sichelkeime (Sporozoïten) zerfallen.

Zu bemerken ist, dass im Magen des Anopheles nur die Gameten zur Weiterentwicklung kommen, während die ungeschlechtlichen Formen (Schizonten, Merozoïten) zu Grunde gehen.

Da zahlreiche Forscher und zwar sowohl Aerzte**) als auch Zoologen über die Malariaparasiten gearbeitet haben, so sind für die einzelnen

---

* Den Entwicklungsgang der Gameten bei allen Malariaparasitenarten im menschlichen Blut festzustellen, ist bis jetzt noch nicht gelungen. Einen Versuch dazu beim Tropenfieberparasiten haben Stephens & Christophers gemacht. (Vgl. S. 722.)

**) Außer den im vorigen Kapitel bereits aufgezählten nenne ich nur von denjenigen Autoren, die während der ersten 10 Jahre nach der durch Richard erfolgten Bestätigung der Laveranschen Entdeckung ihre Studien über die Malariaparasiten veröffentlichten, folgende: Abbott[1], Baccelli[2], Ball[3], Bein[4], Brandt[5], Canalis[6], Chenzinsky[7], Councilman[8], Dock[9], Dolega[10], Ehrlich[11], Grawitz[12], Guttmann[13], v. Jaksch[14], James[15], Kohlstock[16], Kruse[17], Martin[18], Metschnikoff[19], Noorden & Hertel[20], Osler[21], Paltauf[22], F. Plehn[23], Quincke[24], Rosenbach[25], Rosin[26], Ruge[27], Sacharoff[28], Sternberg[29], Titoff[30].

Entwicklungsstadien der Malariaparasiten die verschiedensten Benennungen gebraucht worden, und ich gebe daher zur Erleichterung des Verständnisses eine kurze Uebersicht dieser Benennungen, wie sie von GRASSI und LÜHE zusammengestellt worden ist.

Tafel der Synonyma für die einzelnen Entwicklungsstadien der Malaria-Parasiten (nach GRASSI und LÜHE zusammengestellt).

Schaudinn und Lühe	Ross	Ray Lankester	Harvey Gibson	Koch	Haeckel-Grassi	Aeltere Autoren
Schizogonie	—	—	—	Endogene Entwicklung	Monogonie, Conitomie, Sporulation	Endogener Entwicklungsgang
Schizont	Sporulating-Form, Sporcyt (Jugendform: Amoebula s. Myxopod)	Oudeterospore	—	Erwachsener Parasit	Monont, amöboïde Form	Parasit (amöboïde Form), Plasmodium, Amöbe
Merozoït	Spore	Nomospore	—	Eben entstandener junger Parasit	Sporozoït (monogonisch)	Spore, Amoebula
Makrogamet	Makrogamet (female Gametocyt)	Gynospore	Ovum	Weiblicher Parasit	Makrospore, Ooid, Makrogamet	Sterile, degenerative, geißelbildende Formen, Sphäre, freie Sphäre, Halbmond, Geißelkörper, großer pigmentierter freier Körper
Mikrogametocyt	Male Gametocyt (Flagellated body)	—	—	Männlicher Parasit	Antheridium, Mikrogametogen	
Mikrogamet	Mikrogamet (Flagellum)	Androspore	Sperm	Spermatozoë	Mikrospore, Spermoïd, Mikrogamet	Geißel
Ookinet (Copula), Oocyste (Sporont)	Zygote	Gametospore	Oosperm	Würmchen, Cyste, coccidienartige Kugel	Amphiont (wenn beweglich: Würmchen)	—
Sporoblast	Zygotomere, mere	—	—	Sekundäre Kugel (Tochterkugel)	—	—
Sporozoït	Germinal rod, Zygotoblast, blast	Gametoblast s. Gametoklast s. filiform young	Zooïd	Sichelkeim	Sporozoït (amphigonisch)	—
Sporogonie	—	—	—	Exogene Entwicklung	Amphigonie (geschlechtl. Generation) durch conitomische Sporogonie (Conitomie)	—

Die Malariaparasiten selbst zerfallen in 2 Gattungen mit 3 Arten und zwar:

1. Die großen Parasiten mit
   a) dem Parasit der Febris tertiana s. benigna (Haemamoeba s. Plasmodium*) vivax)
   b) dem Parasit der Febris quartana (Haemamoeba s. Plasmodium malariae s. Laverani).
2. Der kleine oder ringförmige Tropenfieberparasit (Parasit der Tertiana maligna s. gravis, der Bidua s. Semi-tertiana, des Sommer-Herbst-Fiebers [Aestivo-Autumnal-Fiebers], halbmondbildender Parasit, Haemomenas, Laverania, Haemamoeba s. Plasmodium praecox).

Der Tropenfieberparasit ist einheitlich. Die verschiedenen Unterarten wie Quotidianparasit, unpigmentierter und pigmentierter Tropenfieberparasit, die man abzugrenzen versucht hat, sind vor der Hand noch nicht genügend charakterisiert, als dass sie als besondere Arten anerkannt werden könnten.

Die Stellung der Malariaparasiten im System wird später abgehandelt werden. (Vgl. S. 734.)

A. Entwicklung der Malariaparasiten im menschlichen Blut.

(Schizogonie, Monogonie, vegetative Periode, multiplikative Fortpflanzung, ungeschlechtliche Entwicklung, endogener Entwicklungsgang.)

Ehe ich zur Besprechung der Entwicklung der einzelnen Malariaparasitenarten übergehe, muss ich noch einige allgemeine Bemerkungen voranschicken. Denn ich schildere die Malariaparasiten zunächst so, wie man sie in gefärbten Trockenpräparaten findet und beginne nicht, wie das sonst üblich ist, mit der Schilderung dieser Gebilde im frischen Präparat. Ich thue das deshalb, weil man nur in gefärbten Präparaten sowohl die Unterschiede zwischen den einzelnen Malariaparasitenarten als auch die den einzelnen Entwicklungsstufen eigentümlichen Formen mit Sicherheit darstellen kann. Fernerhin fange ich mit der Beschreibung von Parasiten an, die einfach mit Methylenblau gefärbt sind. Denn schon an derart einfach gefärbten Präparaten kann man alles an den Parasiten erkennen, was man braucht, um ihre Art oder Entwicklungsstufe festzustellen. Erst in zweiter Linie bespreche ich darum diejenige Färbemethode, die den feineren Bau der Parasiten und die typische Entwicklung ihrer Kernsubstanz, des Chromatins, zur Anschauung bringt. Zuletzt endlich wird die Untersuchung der Parasiten im frischen Blute abgehandelt, deren Zweck lediglich darin besteht, biologische Vorgänge klarzulegen.

1. Untersuchung im gefärbten Trockenpräparat.

I. Die grofsen Parasitenarten. a) Der Tertianparasit (Parasit der Tertiana benigna, Haemamoeba s. Plasmodium vivax).

Die Entwicklung der Tertianparasiten dauert 48 Stunden. — Untersucht man das Blut eines an Tertianfieber Leidenden auf der Höhe des Fieberanfalls oder im Fieberabfall und benutzt man zu dieser Untersuchung mit Methylenblau gefärbte Trockenpräparate, so findet man in

---

*) Ueber den Namen Plasmodium siehe S. 703 und 736.

und auf*) den roten Blutkörperchen ganz kleine, blaue, eiförmige Körperchen, deren einer Pol deutlich breiter ist als der andere, bei denen die Ringform jedoch schon deutlich zu erkennen ist, von etwa $^1/_5$ Blutkörperchendurchmesser; daneben kleine blaue Ringe von $^1/_4$ bis $^1/_2$ Blutkörperchendurchmesser, die eine haarfeine und eine verdickte Hälfte haben (vgl. Fig. 1, Nr. 1). Letztere erscheint fast immer in Form einer schmalen Mondsichel. Ihr gegenüber liegt in der feinen Hälfte des Ringes ein kleines blaues, rundes oder ovales Korn. Die ganze Figur hat Aehnlichkeit mit einem Siegelringe. Diese Siegelringe werden kleine Tertianringe genannt (vgl. Atlas, Tafel III, Fig. 47). Sie enthalten für gewöhnlich noch kein Pigment. Untersucht man 24 Stunden später, so findet man, dass nicht nur mit den Parasiten, sondern auch mit den Blutscheiben eine deutliche Veränderung vor sich gegangen ist. Die von Parasiten befallenen roten Blutkörperchen sind blass geworden und können bis auf das $1^1/_2$fache, ja! das Doppelte ihrer ursprünglichen Größe aufgebläht sein**). Dabei haben sie in den Trockenpräparaten oft ihre Scheibenform vollkommen verloren und erscheinen als unregelmäßig begrenzte Flächen oder als verzerrte Ovale (vgl. Fig. 3 auf S. 716), die in nichts mehr an Blutkörperchen erinnern. Die Parasiten selbst sind ganz erheblich gewachsen. Zum Teil haben sie noch Ringform (vgl. Fig. 1, Nr. 3—5) behalten, gleichen allerdings nicht mehr den Siegelringen. Denn die mondsichelförmige Verdickung hat bedeutend an Breite zugenommen und auch die andere Hälfte des

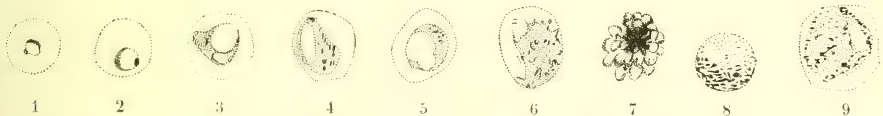


Fig. 1. Die Entwicklung des Tertianparasiten. Methylenblaufärbung. (Nach Zeichnungen des Verf.) Nr. 1. 6 Stunden alter Tertianring, 2,5 μ. 2. 12 Stunden alter Tertianring, 3,25 μ (1 u. 2 kleine Tertianringe). Nr. 3—5. 24 Stunden alte Tertianringe, 6 u. 8 μ (große Tertianringe). Nr. 6. 36 Stunden alter Tertianparasit, 8 μ. Nr. 7. 48 Stunden alter Tertianparasit, 9 μ (Teilungsform). Nr. 8. Männlicher Gamet (Mikrogametocyt), 8 μ frei. Nr. 9. Weiblicher Gamet (Makrogamet) noch im Blutkörperchen liegend, 10 μ.

Ringes ist erheblich in die Länge gewachsen. Das Ganze ist zwar nicht mehr so regelmäßig in seiner Gestalt, die Ringform ist aber immer noch deutlich ausgeprägt. Diese Ringe heißen große Tertianringe. (Vgl. Atlas, Tafel III, Fig. 58.) Sie sind durchschnittlich doppelt so groß als die kleinen Tertianringe und enthalten bereits ziemlich viel gelbbraunes Pigment in Form feinster Stäbchen oder Körnchen, die unregelmäßig über den ganzen Parasitenleib zerstreut sind.

Neben diesen großen Tertianringen kommen auch Parasiten vor, die ihre Ringform verloren haben und in den abenteuerlichsten Gestalten erscheinen. Bald ähneln sie einer Amöbe, die in dem Augenblick, als sie verschiedene Fortsätze ausstreckte, erstarrt zu sein scheint (vgl. Atlas,

*) In letzter Zeit hat Argutinsky die Frage, ob die Malariaparasiten in oder auf den roten Blutkörperchen liegen, einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Er kommt zu dem Schluss, dass die Tertianparasiten lediglich an der Oberfläche der roten Blutkörperchen haften.

**) Vergrößerung und Gestaltveränderung der roten Blutkörperchen kann man schon 6 Stunden nach Beginn des Anfalls finden, wenn doppelte oder dreifache Infektion eines Blutkörperchens vorliegt. Doppelinfektionen mit Tertianparasiten sind häufig, dreifache Infektionen schon wesentlich seltener.

Tafel III, Fig. 48), bald sind es abenteuerliche, schwer zu beschreibende Figuren, die zur Beobachtung kommen (vgl. Atlas, Tafel III, Fig. 56), bald rundlich gestaltete blaue Scheiben. Allen aber ist das in feinen gelb- oder schwarzbraunen Stäbchen und Körnchen vorhandene Pigment eigen. Endlich 36—40 Stunden nach dem Anfall ist keine Andeutung von Ringform*) an den Parasiten zu sehen. Auch die abenteuerlichen amöboïden Formen sind selten geworden. Die Parasiten, die jetzt $^3/_4$ und mehr des befallenen roten Blutkörperchens einnehmen, erscheinen als zusammenhängende oder zerrissene unregelmäßig gestaltete blaue Flächen, in denen reichliches Pigment zerstreut ist. Die Blutkörperchen sind blass und bis auf das Doppelte ihrer ursprünglichen Größe aufgequollen. Steht der neue Anfall kurz bevor, sind die Parasiten also älter als 45 Stunden, so erfüllen sie die stark vergrößerten und abgeblassten roten Blutkörperchen so weit, dass nur noch ein schmaler Ring davon sichtbar ist. Die Parasiten sind nunmehr alle unregelmäßig gestaltete oder ovale bis runde blaue Flächen oder geschlossene Scheiben, in denen das Pigment aber nicht mehr über den ganzen Körper unregelmäßig zerstreut ist, sondern sich entweder in Streifen geordnet (vgl. Atlas, Tafel III, Fig. 50)**), oder in einzelnen dickeren Klümpchen zusammengeballt hat (vgl. Atlas, Tafel III, Fig. 51 u. 52). Ist die Entwicklung noch weiter fortgeschritten, so sieht man von dem Blutkörperchen nur noch einzelne Reste oder nichts mehr. Der Parasit selbst ist rundlich und hat eine mehr oder weniger deutlich gelappte Umrandung. In seinem Innern zeigen sich deutliche Differenzierungen und das Pigment ist zu einem oder zwei großen Klumpen in der Mitte zusammengezogen. Die Teilungsform (Sporocyte) ist fertig (vgl. Atlas-Taf. III, Fig. 53 u. 54, rechts liegender Parasit). Diese Figur ist mit einer Maul- oder Himbeere verglichen worden. Golgi, der den Entwicklungsgang zuerst etwas schematisch wiedergab, machte aus dieser Figur einen Rosenkranz. Nun platzt die umgebende Blutkörperchenhülle, und die Teilungsfigur (Morula-Form) zerfällt in 15—25 kleine runde oder eiförmige blaue Körperchen (Merozoïten [Grassi], Sporen, Nomo- oder Gymnosporen), die lose um den schwarzen Pigmentklumpen herumliegen (vgl. Atlas, Tafel III, Fig. 62, und Atlas, Tafel IV, Fig. 108).



Fig. 2. Kleine Tertianringe zum Teil stark in ihrer Form verändert. (Nach Zeichnungen d. Verf.)



Fig. 3. Normale, auseinandergerissene und verzerrte kleine Tertianringe in teilweise unregelmäßig gestalteten roten Blutkörperchen. (Nach Zeichnungen des Verf.)

Nun kommen aber einerseits Unregelmäßigkeiten in der Entwicklung der Parasiten vor und andererseits kann ihre Gestalt in Folge der Präparation

*) Ausnahmen in dieser Beziehung kommen vor (Vgl. Atlas, Taf. III. Fig. 49).

**) Diese Entwicklungsstufe des Tertianparasiten zeigt helle und dunklere Stellen regellos nebeneinander und sieht daher oft aus, als ob sie schlecht gefärbt wäre.

Veränderungen erleiden. Das gilt namentlich für die kleinen Tertianringe, bei denen oft die sichelförmige Verdickung der einen Hälfte des Ringes undeutlich entwickelt ist. Auch können die Ringe selbst zerrissen oder in die Länge gezogen werden, so dass sie bald einem Oval, bald einem Papierdrachen oder Kometen ähneln, oder sie können auch Formen annehmen, die in nichts mehr an die Ringgestalt erinnern (vgl. Atlas, Tafel III, Fig. 55). Was aus halberwachsenen Parasiten in schlecht ausgestrichenen Präparaten werden kann, zeigen die nebenstehenden Figuren.

Aber auch bei den Teilungsformen kommen Unregelmäßigkeiten vor. Die gewöhnlichste Unregelmäßigkeit ist die sogenannte verfrühte Teilung, bei der sich in einem kaum $1/2$ oder $1/4$ erwachsenen Parasiten bereits die Bildung der jungen Parasiten vollzogen hat. Solche Teilungsformen füllen dann das befallene Blutkörperchen bei weitem nicht aus und fallen dadurch auf (vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 104). Man darf sie deshalb aber nicht für etwas Besonderes halten.

Da ferner die Entwicklung der Tertianparasiten nicht mit mathematischer Regelmäßigkeit vor sich geht und namentlich nicht alle Parasiten auf einmal zur Teilung kommen, sondern sich dieser Vorgang über einen Zeitraum von mehreren Stunden hinzieht, so wird man zur selben Zeit niemals nur gleichgroße Parasiten finden, sondern die Größe der einzelnen Individuen wird in gewissen, wenn auch nur schwachen Grenzen schwanken. Am deutlichsten tritt der Größenunterschied kurz vor und im Beginn des Fieberanfalls zu Tage. Da kann man nicht nur Parasiten finden, die sich zur Teilung anschicken (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 50), sondern auch bereits voll entwickelte Teilungsformen (vergl. Atlas, Tafel III, Figur 53) und solche, bei denen die jungen Parasiten bereits frei sind (vergl. Atlas, Tafel III, Figur 62). Ja! es können sogar schon einzelne kleine Ringe erscheinen. Andererseits werden wir auf der Fieberhöhe und im Fieberabfall noch vereinzelte Nachzügler in Gestalt von Teilungsformen finden, während sonst in der Hauptsache nur die jüngsten Parasiten in Gestalt kleinster Tertianringe zu Gesicht kommen.

Die bisher beschriebenen Parasitenformen werden in ihrer Gesamtheit als Schizonten, Mononten, asexuale, febrinogene oder aktive Formen bezeichnet.

Neben diesen Formen der asexualen Entwicklungsreihe finden sich aber auch noch andere Parasitengestalten, die durch gewisse Merkmale auffallen. Es sind das fast ganz oder ganz erwachsene Parasiten, die entweder das befallene Blutkörperchen bis auf einen schmalen Saum erfüllen oder bereits aus dem Blutkörperchen ausgetreten und frei sind. Sie wurden früher Sphären resp. freie Sphären*) genannt. Diese Formen zeichnen sich dadurch aus, dass sich ihr Plasma gleichmäßig matt-graublau oder -graugrün färbt und dass sie trotz ihrer Größe keine Andeutung von Differenzierung in ihrem Plasma erkennen lassen. Dafür findet sich aber bei ihnen stets ein kleiner oder großer kreis- oder halbkreisförmiger Ausschnitt an irgend einer Stelle ihrer Peripherie oder ihres Inneren, der ungefärbt ist. Außerdem ist ihr Pigment stets über den ganzen Parasitenkörper zerstreut, während es bei den erwachsenen Parasiten der asexualen Entwicklungsreihe in Streifen oder Ballen zusammengezogen ist.

Ist die Methylenblaufärbung gut gelungen, so lassen sich unter den

*) Diese Formen wurden früher auch als extraglobuläre Parasiten bezeichnet, gegenüber den innerhalb der Blutkörperchen liegenden Parasiten, die endoglobulär genannt wurden.

Sphären zwei Arten unterscheiden. Die eine Art ist verhältnismäßig kräftig graublau gefärbt, hat nur einen kleinen kreis- resp. halbkreisförmigen Ausschnitt an ihrer Peripherie, ziemlich feines schwärzliches Pigment, das in Gestalt feiner Stäbchen oder Körnchen über den ganzen Parasitenkörper zerstreut ist, und scharfe Umrisse (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 88). Die andere Art hingegen hat graugrünes oder fast farbloses Plasma, in ihrem Inneren einen großen ovalen oder bohnenförmigen ungefärbten Ausschnitt, der manchmal fast die Hälfte des Parasiten einnimmt, gelbbraunes Pigment, das in plumpen Stäbchen erscheint und in größerer Menge vorhanden ist — als bei der eben genannten Form —, verwaschene Umrisse und ist etwas kleiner als die erste Art, und zwar überschreitet sie selten die Größe eines normalen roten Blutkörperchens (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 87)*). Die eben beschriebenen Formen sind die erwachsenen Individuen der geschlechtlichen Reihe des Tertianparasiten und zwar ist das größere (10—14 μ), stärker blau gefärbte und schwächer pigmentierte Gebilde das weibliche, das kleinere (8—9 μ), schwach graugrün gefärbte und stark pigmentierte Gebilde das männliche Individuum. Diese Formen werden Gameten**) genannt, und sind dazu bestimmt in der Stechmücke Anopheles den geschlechtlichen Entwicklungsgang der Malariaparasiten zu vermitteln. (Vgl. S. 731).

Mit Hilfe der Methylenblaufärbung kann man zwar, wie wir oben gesehen haben, die ganz oder die fast ganz erwachsenen Gameten als solche erkennen; es ist aber nicht möglich die Gameten in ihrem Entwicklungsgang zu verfolgen.

In jüngster Zeit hat A. Plehn noch sogenannte Urformen der Malariaparasiten beschrieben. Diese sollen als kleine punktförmige blaue Einlagerungen in den roten Blutkörperchen erscheinen und von diesen aus sollen sich ganz feine Ringe mit dem Charakter der Tropenringe entwickeln. Wenn man aber die von A. Plehn gegebenen Tafeln betrachtet, so fällt auf, dass auf den recht guten photographischen Tafeln von einem solchen allmählichen Herauswachsen des Ringes nichts zu sehen ist, sondern nur auf den lithographischen Abbildungen. Man trifft die von A. Plehn geschilderten punktierten roten Blutkörperchen in den Malariapräparaten in verschiedener Menge an. Die blauen punktförmigen Einlagerungen sind aber nichts weiter als Farbstoffniederschläge. Ehrlich hat sie seiner Zeit als basophile Körnung bezeichnet. (Vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 84.) Der Hauptgrund, der mich bestimmt die A. Plehnschen Urformen der Malariaparasiten für die basophile Körnung Ehrlichs zu erklären, ist folgender. Bei jeder Form der Malariaparasiten lässt sich Chromatin nachweisen und bei den jüngsten Formen gerade am leichtesten. Wenn man aber die sogenannten Urformen der Malaria-

*) Es kann vorkommen — und das geschieht meistens in älteren Trockenpräparaten — dass sich das Plasma dieser letzteren Parasitenform so gut wie gar nicht färbt und dass man nur durch einen Haufen gelbbraunen Pigments, das in einzelnen Stäbchen angeordnet und nicht etwa zu einem Klumpen zusammengeballt ist, auf das Vorhandensein eines Parasiten aufmerksam gemacht wird. Erst bei scharfer Einstellung findet man, dass diese Pigmentansammlung auf einer runden etwa blutkörperchengroßen, kaum merkbar bläulich gefärbten Fläche liegt.

**) Die Zoologen unterscheiden zwischen Gametocyten, d. h. solchen Gameten, die noch innerhalb der roten Blutkörperchen liegen und Gameten, d. h. solchen, die aus den roten Blutkörperchen bereits ausgetreten sind: früher »Sphären«, resp. »freie Sphären« genannt.

parasiten nach Romanowsky färbt, so werden sie durchgehend blaugrün — manchmal auch graubraun — niemals aber rot. Sie enthalten also kein Chromatin und können darum keine Formen von Malariaparasiten vorstellen.

b) Der Quartanparasit (Haemamoeba s. Plasmodium malariae).

Die Entwicklung des Quartanparasiten dauert 72 Stunden. Wenn wir hier in entsprechender Weise wie beim Tertianparasiten unsere Untersuchungen an Präparaten anstellen, die mit Methylenblau gefärbt sind und im Fieberabfall oder am Ende des Anfalls die erste Blutuntersuchung machen, so begegnen wir Formen, die von denen, die wir in der entsprechenden Zeit bei einem Tertianfieber fanden, nicht zu unterscheiden sind. Das gilt namentlich von den Quartanringen (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 63), die von den kleinen Tertianringen nicht zu unterscheiden sind. Indessen 24 Stunden später ist bereits ein wesentlicher Unterschied festzustellen. Der Quartanparasit erscheint dann mit Vorliebe in Gestalt eines langgestreckten schmalen Bandes. Der anfängliche, dem kleinen Tertianring völlig gleichende Quartanring hat sich in die Länge gestreckt (vergl. Atlas, Tafel III, Figur 64 u. 65) und zieht als ziemlich stark pigmentiertes (blaues) schmales Band quer durch das befallene Blutkörperchen. Das Blutkörperchen selbst ist weder verblasst noch vergrößert auch wenn es von zwei Quartanparasiten befallen ist.*) Nach weiteren 24 Stunden finden wir das blaue Band um das Doppelte bis Dreifache verbreitert und noch stärker pigmentiert (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 67). Auch jetzt ist das befallene Blutkörperchen noch normal nach Farbe und Größe, obgleich der Parasit schon $^3/_4$ des Blutkörperchens ausfüllt. In den folgenden letzten 24 Stunden der Entwicklung verbreitert sich das blaue Band immer mehr, wird quadratisch, zeigt erst vier später acht Einkerbungen in seiner Umrandung (vergl. Atlas, Tafel III, Figur 68—70), das Pigment zieht sich auf einem Punkt zusammen und die Teilungsfigur ist fertig. Dabei ist zu bemerken, dass der Quartanparasit schon 12 Stunden vor der Teilung das Blutkörperchen ganz ausfüllt und dass dieses bis zuletzt weder vergrößert noch verblasst ist. Die einzelnen jungen Parasiten (6—14 — gewöhnlich acht an Zahl —) trennen sich dann in gleicher Weise vom Pigmentkörper wie beim Tertianparasiten. Da die Anordnung der jungen Parasiten in der Teilungsform manchmal Aehnlichkeit mit der Anordnung von Blumenblättern hat, so ist die Teilnngsfigur des Quartanparasiten von Golgi mit einem Gänseblümchen verglichen und als Margaritenform bezeichnet worden.

Neben der vorherrschenden Bandform, die sich gern mit einer Längsseite an die Peripherie des befallenen roten Blutkörperchens anheftet, finden wir auch Parasiten mit unregelmäßiger Umrandung (Scheibenform). Es fehlen aber beim Quartanparasiten sowohl die abenteuerlich gestalteten Formen, als auch die großen mehr oder weniger deutlich entwickelten Ringe, die für die halberwachsenen Tertianparasiten so charakteristisch sind. Auch geht der erwachsene Quartanparasit nie über Blutkörperchengröße hinaus. Natürlich kommen die Quartanparasiten ebensowenig wie die Tertianparasiten alle zu gleicher Zeit zur Reifung. Es finden sich daher auch hier zur selben Zeit verschieden

*) Doppelinfektionen sind beim Quartanparasiten sehr viel seltener als beim Tertianparasiten. Dreifache Infektion eines Blutkörperchens mit Quartanparasiten habe ich nie beobachtet.

große Formen. Indes ist beim Quartanparasiten entsprechend seiner gleichmäßigeren Entwicklung der Größenunterschied zwischen den einzelnen Formen geringer als beim Tertianparasiten.

Wir finden aber beim Quartanparasiten neben dem soeben beschriebenen asexualen Entwicklungsgang gerade wie beim Tertianparasiten auch geschlechtliche Formen (Gameten). Gut zu unterscheiden von den asexualen Individuen sind diese Formen bei einfacher Methylenblaufärbung erst wenn sie fast erwachsen oder ganz erwachsen sind. Sie gleichen dann in Form, Färbung und Pigmentanordnung genau den entsprechenden Tertiangameten, nur sind sie, solange sie noch innerhalb der roten Blutkörperchen liegen, natürlich kleiner als diese (vergl. Tafel III Fig. 85, 86). Sind sie aber zu freien Sphären geworden, so sind sie unter Umständen nicht von Tertiansphären zu unterscheiden, weil es verhältnismäßig große Quartansphären und verhältnismäßig kleine Tertiansphären giebt, so dass der Größenunterschied zu gering wird, als dass er als Unterscheidungsmerkmal dienen könnte. Die männlichen und weiblichen Individuen sind durch dieselben Merkmale, die wir bei den Tertianparasiten kennen lernten, voneinander zu unterscheiden.

II. **Der kleine Tropenfieberparasit** (Haemamoeba s. Plasmodium praecox, Haemomenas, Laverania, Parasit der Bidua, der Semi-tertiana, der Tertiana gravis s. maligna, des Sommer-Herbst-Fiebers [Aestivo-Autumnal-Fiebers], halbmondbildender Parasit).

Einen von den bisherigen Untersuchungen gänzlich verschiedenen Befund erheben wir bei der Prüfung von Blutpräparaten, die von einem an Tropenfieber (Bidua, Tertiana maligna, Tertiana gravis, Aestivo-Autumnal- oder Sommer-Herbst-Fieber) Leidenden stammen. Denn erstens ist die Entwicklungsdauer der Parasiten des Tropenfiebers nicht ganz gleichmäßig, sie schwankt zwischen 24 und 48 Stunden, und zweitens findet man im peripherischen Blute der Erkrankten, wenigstens wenn die Erkrankten Europäer sind und es sich um Neuerkrankungen handelt, immer nur Ringformen*). Untersucht man im Fieberanstieg und handelt es sich um eine Neuerkrankung, so findet man entweder gar keine Parasiten und das ist das Gewöhnliche oder kleine, tiefblaue bis schwarzblaue Ringe, von etwa $1/6$ Blutkörperchendurchmesser, deren Kreis durchgehend haarfein, wie mit der Feder gezeichnet ist, entweder ein oder zwei kleine Körner in seiner Peripherie trägt und nirgends eine Verdickung zeigt. Diese Ringe werden kleine Tropenringe genannt. (Vergl. Atlas, Tafel III, Figur 80.) Auf der Mitte der Fieberhöhe treten dann Ringe von derselben Beschaffenheit auf, nur sind sie doppelt so groß als die kleinen Tropenringe. Sie werden mittlere Tropenringe (vergl. Atlas, Tafel III, Figur 79 u. 80) genannt. Sie können manchmal zwei knopfförmige Verdickungen haben, die sich dann gewöhnlich gegenüber stehen. Der Ring ist oft nicht ganz geschlossen und erscheint dann in Hufeisenform. Auch können die mittleren Tropenringe schon eine Andeutung der mondsichelförmigen Verdickung in der dem Korn gegenüberliegenden Hälfte des Ringes zeigen.

Im Fieberabfall endlich und im Beginn der fieberfreien Zeit finden wir blaue Ringe von durchschnittlich $1/3$ Blutkörperchendurchmessergröße, die dem blauen Korn gegenüber eine mondsichelförmige Ver-

*) Vergl. Anmerkung **) auf der folgenden Seite.

dickung ihrer Peripherie zeigen. Diese Ringe werden große Tropenringe genannt (vergl. Atlas, Tafel III, Figur 80 u. 81) und sind von den kleinen Tertianringen nicht zu unterscheiden. Die vom Tropenparasiten befallenen Blutkörperchen sind nie vergrößert oder verblasst.*) Sie zeigen vielmehr manchmal Neigung etwas zu schrumpfen. Während die kleinen Tropenringe in den meisten Fällen von Neuerkrankungen nur in ein oder zwei Exemplaren in einem Präparat gefunden werden, sind die mittleren Tropenringe etwas häufiger, aber gewöhnlich auch immer noch vereinzelt. Erst die großen Tropenringe treten verhältnismäßig häufiger auf. Halb- und ganz erwachsene Tropenparasiten oder Teilungsformen werden aber während keines Fieberstadiums im peripherischen Blut gefunden.**) Gegen Ende der Fieberzeit und zu Beginn des neuen Anfalls verschwinden vielmehr die großen Tropenringe vollständig aus dem peripherischen Blut. Sie vollenden ihr Wachstum und ihre Teilung in den Haargefäßen innerer Organe wie Milz, Gehirn und Knochenmark. Die halb- und ganz erwachsenen Formen des Tropenparasiten erscheinen in Gestalt kleiner blauer unregelmäßiger begrenzter Scheiben, die große Aehnlichkeit mit den scheibenförmigen Quartanparasiten haben, nur wesentlich kleiner als diese sind. (Vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 82.) Ihre Teilungsformen sind denen der Tertianparasiten sehr ähnlich sowohl in Bezug auf Anzahl der jungen Parasiten (fälschlicherweise Sporen genannt) als auch in Bezug auf ihre sonstige Erscheinung. Das Pigment sammelt sich kurz vor der Teilung des Parasiten auch hier in der Mitte zu einem Klumpen, um den herum die jungen Parasiten — 8 bis 25 an Zahl — gelagert sind (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 83 u. 93). Die ganze Figur ist etwa um $^1/_3$ kleiner als die entsprechende des Tertianparasiten. Die eben beschriebene regelmäßige Entwicklung des Tropenfieberparasiten wird aber nur bei Ersterkrankungen beobachtet. Bei Rückfällen können sich alle Ringformen zu gleicher Zeit vorfinden.

Ebenso wie bei den großen Parasitenarten finden wir auch bei dem Parasiten des Tropenfiebers die geschlechtlichen Formen (Gameten). Sie erscheinen hier in Gestalt von Halbmonden (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 91). Diese Halbmonde, die manchmal in der That einer Mondsichel ähnlich sehen, oft aber mehr Aehnlichkeit mit einer Knackwurst haben, stellen Gebilde dar, die etwa $1^1/_2$ mal so lang als ein Blutkörperchendurchmesser und etwa halb so breit sind. Ihre Enden (Pole) sind stärker mit Methylenblau gefärbt als ihre Mitte, in der kranzartig angeordnet das Pigment dicht gedrängt in feinsten Stäbchen liegt. Wenn die Halbmonde noch von einem Rest des Wirtsblutkörperchen umspannt sind, der dann als feine Linie über die Konkavität des Halbmondes zieht, kann dieser so stark gekrümmt sein, dass er wie in zwei Teile zerknickt erscheint. Neben diesen Halbmonden finden wir noch spindelförmige Gebilde der-

*) Eine Ausnahme in dieser Beziehung machen die von Halbmonden befallenen roten Blutkörperchen. Diese Blutkörperchen quellen zwar nicht auf, sind aber stark verblasst. Es ist bei ihnen nur noch der Blutkörperchenrand sichtbar, der als feine Linie den nierenförmigen Einschnitt des Halbmondes überspannt. (Vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 91.)

**) Eine seltene Ausnahme in dieser Beziehung findet bei ganz schweren Infektionen statt. In solchen Fällen, in denen manchmal 50% der roten Blutkörperchen und mehr infiziert sind, treten auch im peripherischen Blute Teilungsformen des Tropenparasiten auf.

selben Art (vergl. Atlas, Tafel III, Figur 92), die die nächste Entwicklungsstufe der Halbmonde darstellen und schließlich die mattblau gefärbten Sphären (vergl. Atlas, Tafel III, Figur 93), die aber bedeutend kleiner sind als die entsprechenden Gebilde der großen Parasitenarten. Diese Sphären sind aus den Spindeln hervorgegangen.

Eine Unterscheidung von männlichen und weiblichen Individuen ist hier durch die einfache Methylenblaufärbung nicht möglich.

Die Gameten des Tropenfieberparasiten findet man aber bei einer Neuerkrankung erst, nachdem verschiedene Fieberanfälle dagewesen sind oder bei Rückfällen. Außerdem sind sie durchschnittlich sehr viel spärlicher im peripherischen Blut als die Gameten der großen Parasitenarten.

Der Entwicklungsgang des Tropenparasiten ist natürlich ebensowenig wie derjenige der großen Parasitenarten ein mathematisch regelmäßiger und so kommt es, dass man im Fieberanstieg unter Umständen noch ganz vereinzelte große Tropenringe als Nachzügler oder auf der Fieberhöhe neben einem kleinen schon einen mittleren Tropenring und endlich im Fieberabfall, wo die großen Tropenringe anfangen zu erscheinen, neben verschiedenen mittleren Tropenringen einen oder zwei große Tropenringe findet.

Anders als eben beschrieben entwickeln sich nach dem Berichte von Stephens & Christophers die Gameten des Tropenfieberparasiten bei Negerkindern. (Ich selbst habe nur das Blut von zwei malariakranken Negerkindern untersuchen können und habe die gleich näher zu beschreibenden Gametenformen in diesen beiden Fällen nicht beobachtet.) Die genannten Autoren untersuchten an der westafrikanischen Küste das Blut zahlreicher Negerkinder auf Malariaparasiten. Dabei fanden sie zunächst nur den Parasiten des Tropenfiebers. Aber dieser bildete eigentümliche Gametenformen. Halbmonde wurden im Blute der untersuchten Negerkinder nicht gefunden, wohl aber Formen, die an Tertian- bezw. Quartansphären erinnerten. Die erwachsenen weiblichen und männlichen Parasitenindividuen unterschieden sich folgendermaßen.

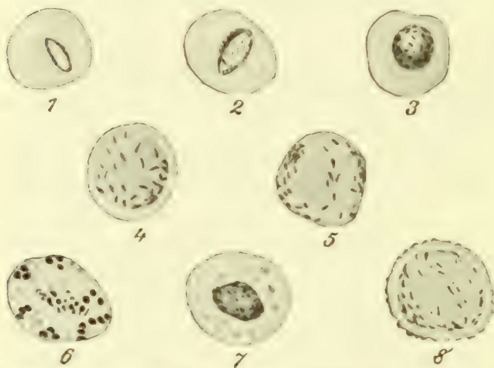


Fig. 4. Gameten des Tropenfieberparasiten aus dem Blute von Negerkindern. Nach Stephens & Christophers.)

1 Jugendform des Gameten; 2—4 ältere Formen; 5 Makrogamet; 6 Mikrogametocyt; 7 u. 8 Makrogameten, deren Wirtszelle getüpfelt ist.

Das Männchen hatte braungelbes Pigment, das entweder in Gestalt eines schmalen Bandes, quer durch den Parasiten zog, oder zusammengezogen im Centrum lag. Außerdem waren an der Peripherie 12—20 stark gefärbte Körper (Chromosomen) zu sehen, während die Mitte des Parasiten sehr wenig gefärbt war, so dass der männliche Gamet einem in Teilung begriffenen Schizonten glich. Beim Weibchen war das Pigment unregelmäßig über den ganzen Körper zerstreut und sehr dunkel von Farbe. Die ganze Sphäre war schwach aber gleichmäßig gefärbt.

Das Blutkörperchen, in dem der weibliche Gamet saß, war getüpfelt. Es wurden sehr viel mehr männliche Gameten als weibliche angetroffen*).

Den Entwicklungsgang dieser bei Negerkindern gefundenen Gameten veranschaulichen die beigegebenen Figuren. Die jüngsten Formen haben noch keine Chromosomen.

Inwieweit die vorstehende Schilderung bestätigt werden wird, bleibt abzuwarten. Ich gebe sie zunächst mit allem Vorbehalt.

Der feinere Bau der Malariaparasiten.

Kurz nachdem italienische Autoren sich dem Studium der Malariaparasiten zugewandt hatten, begannen sie auch den feineren Bau dieser niedrigsten Lebewesen zu erforschen. Marchiafava & Celli, Celli & Guarnieri, Grassi & Feletti haben dieses Gebiet bearbeitet. In Deutschland haben sich damals Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre Dolega & F. Plehn, in Amerika Dock mit dem feineren Bau der Malariaparasiten beschäftigt. Es wurde damals an den Parasiten eine glänzendere peripherische und eine blassere zentrale Zone unterschieden. In der inneren Zone wurde bei mit Methylenblau gefärbten Parasiten ein heller Fleck bemerkt und als Kern angesprochen. Dieser helle Fleck ist in der That vorhanden und er entspricht auch manchmal der Lage der Kernsubstanz. Indes mit einfacher Methylenblaufärbung lässt sich weder dieser Kern selbst noch sein Wachstum oder seine Veränderungen darstellen und so kam es, dass wir erst 1891, als Romanowsky seine grundlegenden Untersuchungen über die Kernfärbung (Chromatinfärbung) der Malariaparasiten veröffentlichte, einen Einblick in die Wachstumsveränderungen (Kernzerschnürung) der Kernsubstanz erhielten. Indes es gelang nicht in allen Parasitenformen Chromatin nachzuweisen und diese chromatinlosen Individuen wurden daher zunächst als steril angesehen. Wie sich später, als die Romanowskysche Methode wesentlich verbessert worden war, herausstellte, waren das die Gameten und unter diesen namentlich wieder die Halbmonde, deren Chromatin zwar schwer aber doch färbbar ist, die damals als steril betrachtet worden waren.

Die Entwicklung des Chromatins in den drei Parasitenarten ist mit ganz geringfügigen Unterschieden so übereinstimmend, dass die Chromatinentwicklung des Tertianparasiten, bei dem die einschlägigen Verhältnisse am deutlichsten ausgeprägt und am leichtesten zu beobachten sind, als Beispiel gegeben werden kann.

In Parasiten, die nach Romanowsky gefärbt sind, erscheint das Chromatin je nach der Stärke der Färbung rubinrot bis schwarzviolett, das Plasma blau.

Der eben entstandene junge Parasit ist, wie wir bereits sahen, ein kleines eiförmiges Gebilde, das aber die Ringform schon deutlich erkennen lässt. (Vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 62 und Tafel IV, Fig. 108.) Bei Methylenblaufärbung war es einfach blau erschienen. Jetzt be-

*) Wenn aber die Autoren angeben, dass die Jugendformen dieser Gameten kein Chromatin haben, so kann dem in dieser Fassung nicht beigetreten werden. Da die erwachsenen Gameten Chromatin enthalten, so müssen die Jugendformen auch welches haben. Denn das Chromatin entwickelt sich nicht erst während des Wachstums. Eine Zelle ohne Kernsubstanz ist aber nicht entwicklungsfähig. Ich vermute daher, dass das Chromatin dieser jugendlichen Gameten wohl vorhanden war, sich aber mit der von den Autoren angewendeten Methode (konz. alkohol. Lösung von Hämatin) nicht färben ließ.

merken wir, dass sein schmalerer Pol aus einem verhältnismäßig großen, leuchtend roten Chromatinkorn besteht, dem durchschnittlich ebensoviel hellblau gefärbtes Plasma in Gestalt eines kleinen Ringes oder einer kleinen Haube anliegt (vergl. Atlas, Taf. III, Fig. 62 und Taf. IV, Fig. 108). Später verschiebt sich das Größenverhältnis zwischen Chromatin und Plasma sehr bald dadurch, dass zunächst das Plasma sehr viel schneller wächst als das Chromatin. Dies ist schon bei den kleinen Tertianringen, in denen das vorher öfters erwähnte Korn dem Chromatin entspricht, deutlich ausgesprochen. Diese Ringe können bald ein, bald zwei Chromatinkörner haben (vergl. Fig. 2 u. 3). Dabei kann sich das Chromatinkorn in die Länge strecken, Stäbchen- oder Y-Form annehmen und scheinbar ganz allein für sich ohne Zusammenhang mit dem Plasma liegen (vergl. Atlas, Taf. IV, Fig. 97—99). Manchmal findet sich um das rote Chromatinkorn herum eine scharf ausgeprägte ringförmige ungefärbte Zone, die achromatische Zone. Sie ist am besten bei halberwachsenen Parasiten zu beobachten und wird von einigen Autoren als dem Kernsaft entsprechend angesehen. Bei der weiteren Entwicklung des Chromatins schnüren sich von dem einheitlichen großen Chromatinkorn einzelne Stücke ab und rücken auseinander. Eine regelmäßige Abschnürung erfolgt nicht. Bald sind es zwei, bald sind es drei Chromatinteile, die sich abtrennen und dann wieder weiter teilen. Die einzelnen Chromatinstückchen können oval, rund

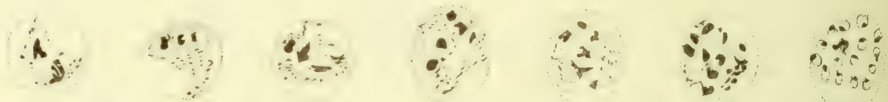


Fig. 5. Teilung des Chromatins beim ungeschlechtlichen Tertianparasiten, Schizonten (nicht schematisch). Die Parasiten stammen alle aus einem Präparate, das im Beginn des Anfalls gemacht wurde. (Nach Zeichnungen des Verf.)

oder dreieckig sein (vergl. Atlas, Taf. III, Fig. 59—61 und Taf. IV, Fig. 102—107). In dem Stadium, in dem die Chromatinteilung anfängt lebhaft zu werden, stellt sich das Größenverhältnis des Chromatins zum Plasma auch wieder annähernd wie 1 : 1. In den vollendeten Teilungsformen kann das Chromatin nur entweder in kleinen ovalen Kugeln unregelmäßig zerstreut über den ganzen Parasiten (vergl. Atlas, Taf. III, Fig. 61 u. Taf. IV, Fig. 103) oder vorwiegend in einer Hälfte des Parasiten liegen, während die andere fast nur aus Plasma besteht. Neben vollentwickelten jungen Parasiten finden sich in demselben Parasiten noch in Teilung begriffene Chromatinstücke.

In dieser Weise geht das Chromatinwachstum bei den asexualen Formen (Schizonten) vor sich. Schwerer ist es bei den sexualen Formen (Gameten) zu beobachten. Hier kann man nur sagen, dass sich das Chromatin sehr viel weniger stark entwickelt und von vornherein Neigung zeigt, sich aufzulockern ohne sich weiter zu teilen. Das sieht man bereits an kaum halberwachsenen Parasiten. Wenn man z. B. die kompakten Chromatinkörner der halberwachsenen Parasiten auf Atlas, Taf. III, Fig. 58 u. 57, (linker Parasit) mit dem stark aufgelockerten Chromatinkern auf Taf. IV, Fig. 100 vergleicht, so möchte es scheinen, als ob diese letztere Figur einen halberwachsenen Gameten darstellte. Jedenfalls ist der Unterschied in den beiden Chromatinarten deutlich und da sich das Chromatin der erwachsenen Gameten von dem Chromatin der Schizonten

nicht nur dadurch unterscheidet, dass es sich nicht teilt, sondern auch durch seine Auflockerung in Körnchen oder Fäden, so erscheint die eben aufgestellte Annahme berechtigt. Nach RUGES Ansicht sind diejenigen Ringformen, bei denen das Chromatinkorn innerhalb und nicht im Plasmaring selbst liegt, als die Jugendformen der Gameten zu betrachten.

Mit Sicherheit an der Art ihrer Chromatinbildung zu erkennen sind erst die erwachsenen oder nahezu erwachsenen geschlechtlichen Formen. Denn das Chromatin dieser großen Parasiten zeigt keine Andeutung von Teilung, die bei gleich großen Schizonten stets schon weit vorgeschritten ist. Man kann aber an der Art der Bildung und an der Menge des Chromatins auch erkennen, ob es sich um männliche oder weibliche Individuen handelt. Beim Weibchen (Makrogamet) verhält sich das Chromatin zum Plasma etwa wie 1 : 8 bis 1 : 12, beim Männchen (Mikrogametocyt) von 1 : 1 bis 1 : 5. Dabei ist zu bemerken, dass das Chromatin des Makrogameten aus kleinen Körnchen besteht und sein Plasma stark blau gefärbt ist, während das Chromatin des Mikrogametocyten aus gelockten Fäden besteht und sein Plasma blassgraublau, unter Umständen fast gar nicht oder graugrün*) bis graurot gefärbt ist (vergl. Atlas, Taf. III, Fig. 89 u. 90, sowie farbg. Taf., Fig. 7). Diese eigenartige Färbung des Plasmas ist für den männlichen Gameten charakteristischer als die Menge seines Chromatins. Diese ist ziemlichen Schwankungen unterworfen. Die Plasmafärbung ist aber immer die gleiche.

Die Doppelfärbung des Quartanaparasiten nach ROMANOWSKY lässt fast dieselben Verhältnisse in Bezug auf Größe und Wachstum des Chromatins erkennen, wie beim Tertianparasiten. Nur muss bemerkt werden, dass sich entsprechend der ruhigeren Entwicklung des Parasiten auch das verhältnismäßig größere Chromatinkorn regelmäßiger als beim Tertianparasiten teilt. Die Teilung (Kernzerschnürung) vollzieht sich nämlich für gewöhnlich in Potenzen von 2, bis 8 Chromatinteile fertig sind, die dann die Kernsubstanz für die gewöhnlich in der 8-Zahl erscheinenden jungen Quartanparasiten abgeben. (Vergl. Atlas, Taf. III, Fig. 74 bis 78 und farbg. Tafel, Fig. 11 u. 12). Während die Teilung des Chromatins beim Tertianparasiten frühestens 12 Stunden vor dem Anfall beginnt, fängt sie beim Quartanparasiten schon 24 Stunden vor dem Anfall an (ZIEMANN).

Bei der Ringform des Tropenparasiten färben sich ebenso wie bei den entsprechenden Tertianformen die knopfförmigen Verdickungen (Körner) rot, der übrige Ring blau. Das Korn im Ring entspricht also auch hier dem Chromatin. Das weitere Wachstum des Chromatins erfolgt dann in einer derjenigen des Tertianparasiten entsprechenden Weise. (Vergl. farbg. Tafel, Fig. 13 u. 14.)

Die Gameten des Tropenparasiten (Halbmonde, Spindeln und Sphären) lassen sich mit Hilfe der Doppelfärbung nach ROMANOWSKY ebenfalls in männliche und weibliche Individuen trennen. Die schwachblau gefärbten Gameten mit viel Chromatin sind wiederum die männlichen Individuen, die stark blau gefärbten mit wenig Chromatin die weiblichen Individuen. Das Chromatin liegt in Form feiner Stäbchen resp. Körnchen zwischen den Pigmentstäbchen der Halbmonde, Spindeln und Sphären. Doch ist bei ihnen der Unterschied in der Plasmafärbung

*) Selbst bei der Romanowsky-Färbung.

bei weitem nicht so auffallend als bei den Gameten der großen Parasitenarten.

Ich möchte gleich hier eine Erscheinung besprechen, die man mit Hilfe der Romanowskyfärbung darstellen kann, die zwar nicht den Malariaparasiten angehört aber doch durch sie veranlasst wird. Es ist das die Tüpfelung der von Tertianparasiten befallenen roten Blutkörperchen. Färbt man nämlich mit verdünnten Romanowskylösungen warm, so werden die roten Blutkörperchen, die von Tertianparasiten, die älter als 12 Stunden sind, befallen sind, regelmäßig von hoch- bis schwarzroten Tüpfeln erfüllt. (Vergl. Atlas, Taf. III, Fig. 58 und farbg. Tafel, Fig. 2.) Weder der Tertian- noch der Tropenfieberparasit rufen eine solche Veränderung an den von ihnen befallenen roten Blutkörperchen hervor und die genannte Erscheinung kann daher bis zu einem gewissen Grade differential-diagnostisch verwertet werden.*)

Der erste, der eine Tüpfelung der roten Blutscheiben fand, war Schüffner. Da er aber, ehe er mit Hämotoxylin färbte, das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen auszog, so erschienen in den Blutkörperchen bläuliche Flecke auf weißlichem Grunde. Die Romanowskyfärbung stellt diesen Vorgang, wie Ruge zeigte, besser und deutlicher dar. Maurer, der unabhängig von Ruge arbeitete, bestätigte dies $^1/_4$ Jahr später und in jüngster Zeit Leishmann, Berestneff, Chaytor-White, Reuter, Stéphansky und Wright.

2. Untersuchung im lebenden Blut.

I. **Die großen Parasitenarten.** a) Tertianparasit (Parasit der benignen Tertiana, Haemamoeba s. Plasmodium vivax).

Auf der Fieberhöhe und im Fieberabfall findet man in den roten Blutkörperchen kleine, blass-graugelbe, rundliche oder ovale Gebilde, die verwaschene Ränder haben und sich fast gar nicht von der sie umgebenden Blutkörperchensubstanz unterscheiden. Nur an ihren amöboïden Bewegungen kann man sie als lebendige Gebilde erkennen. Sie haben etwa eine Größe von $^1/_5$ Blutkörperchendurchmesser. »Dieses Jugendstadium des Quartan- wie auch des Tertianparasiten ist schwer zu beobachten, da die Substanz des Parasiten sich fast gar nicht von der des roten Blutkörperchens abhebt« (Ziemann). Erst 18 Stunden später, wenn die ersten feinen Pigmentstippchen auftreten, kann man die Parasiten mit Sicherheit erkennen. Aber selbst dann können sie noch leicht von einem ungeübten Beobachter übersehen werden. Sind 24 Stunden nach dem Anfall verflossen, ist das lebhaft bewegliche Pigment reichlicher geworden, sind die befallenen roten Blutkörperchen deutlich aufgequollen und verblasst, so sind diese amöboïdbeweglichen, ziemlich reichlich pigmentierten, aber sonst immer noch sehr zarten Parasiten mit nichts anderem mehr zu verwechseln. Sie verändern dauernd ihre Gestalt — strecken Fortsätze (Pseudopodien) aus und ziehen sie wieder ein — und so kommt es, dass man bei den Untersuchungen im frischen Präparate niemals die den einzelnen Entwicklungsstufen charakteristischen Formen erkennen kann, die uns in den gefärbten Trockenpräparaten so deutlich entgegentraten. Wenn der Parasit 24 Stunden alt, also halberwachsen ist, kann man manchmal in seinem Inneren einen hellglänzenden Fleck beobachten, der als die

*) Vergleiche die Ausnahme auf Seite 722.

Kernsubstanz (Chromatin) angesprochen wird. Innerhalb der nächsten 12 Stunden tritt ein deutlich wahrnehmbares Wachstum, eine Zunahme des Pigments und eine Abnahme der amöboïden Beweglichkeit ein.

Erst kurz vor dem Anfall, wenn also der Parasit 46—48 Stunden alt ist, das bis dahin lebhaft bewegliche Pigment, mit Ausnahme einiger weniger Körnchen zur Ruhe gekommen ist und sich entweder in Streifen angeordnet oder in einen oder zwei Klumpen zusammengezogen hat, kann man beobachten, wie nach und nach immer mehr kleine ovale, hellglänzende Flecke (die jungen Parasiten) im Inneren des Parasiten auftreten, bis dieser ganz davon erfüllt ist (Teilungsform). Nun platzt endlich der letzte Rest der Blutkörperchenhülle und die jungen Parasiten, die sehr leicht mit Blutplättchen verwechselt werden können, treten aus, um den Kreislauf von neuem zu beginnen, während das zurückbleibende Pigment von den weißen Blutkörperchen aufgenommen wird.

Nun finden sich aber neben den Teilungsformen noch große freie Formen, die gewöhnlich etwas größer als ein rotes Blutkörperchen sind, bei denen das Pigment regellos über den ganzen Körper zerstreut ist und sich noch in lebhafter Bewegung befindet: »es schwärmt«. Das sind die oben bereits beschriebenen Gameten. Auch im frischen Blute kann das geübte Auge unter ihnen zwei Arten unterscheiden. Die eine hat hyalines Plasma, reichliches gelbbraunes Pigment in plumpen Stäbchen und ist fast niemals größer als ein normales rotes Blutkörperchen. Das Plasma der anderen Art ist fein gekörnt, ihr Pigment schwarzbraun und besteht aus feinen Stäbchen und Körnchen. Diese Form ist immer etwas größer als ein normales rotes Blutkörperchen. Die erstere Art stellt die männlichen, die letztere Art die weiblichen Individuen dar. Denn es dauert nicht lange — 10 bis 20 Minuten nach Anfertigung des Präparates — und die Gameten mit hyalinem Plasma werden von zuckenden Bewegungen befallen, ein paarmal hin und her geworfen und dann schnellen aus ihrem Inneren 4—8 lange, dünne Fäden hervor, die Geißeln (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 94) genannt werden, etwa 2—3 mal so lang als ein Blutkörperchendurchmesser sind, heftig hin und her schlagen, die nächstliegenden roten Blutkörperchen zur Seite peitschen, sich von ihrer Sphäre loslösen, mit schlangenartigen Bewegungen durch das Gesichtsfeld schießen und schließlich in das Innere der zweiten Art von Gameten eindringen, wo sie verschwinden. Wir haben also einen vollständigen Befruchtungsvorgang vor uns, der sich unter dem Mikroskop indes nicht weiter als eben geschildert verfolgen lässt.

Nun sollte man erwarten, dass sich sehr viel mehr weibliche als männliche Gameten finden würden, da letztere ja regelmäßig 4—8 Geißeln bilden und die Befruchtung dadurch in überreichem Maße gesichert erscheint. Indes die Verhältnisse liegen meist anders. Es sind meines Wissens erst wenig Beobachtungen über das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Gameten veröffentlicht worden. Stephens & Christophers geben für den Tropenparasiten das Verhältnis der männlichen: weiblichen Gameten = 53:33 an. Ruge fand es bei der Tertiana sehr wechselnd. Je nach dem Fieberstadium, in welchem untersucht wurde, schwankte das Verhältnis der Makrogameten: Mikrogametocyten von 1 : 1 bis 40 : 1.

b) Der Quartanparasit (Haemamoeba s. Plasmodium malariae).

Die Entwicklung des Quartanparasiten vollzieht sich in ganz entsprechender Weise, wie die eben geschilderte des Tertianparasiten. Nur

dauert hier die ganze Entwicklung 72 Stunden. Der Parasitenkörper hebt sich etwas deutlicher von der Blutkörperchensubstanz ab, als derjenige des Tertianparasiten, ist stärker pigmentiert, hat aber nur sehr geringe amöboïde Beweglichkeit und teilt sich, wie bereits oben gesagt, nur in 8, höchstens 14 junge Parasiten. Das befallene rote Blutkörperchen verblasst weder noch quillt es auf. Bis zuletzt behält es seine ursprüngliche Größe und Farbe, soweit sich letztere in noch vorhandenen Blutkörperchenresten erkennen lässt. Der Befruchtungsvorgang zwischen den freien Gameten (Sphären) ist derselbe wie beim Tertianparasiten.

II. Der Parasit des Tropenfiebers (Haemamoeba s. Plasmodium praecox, Parasit der Bidua, der Semi-tertian, der Tertiana gravis s. maligna, des Sommer-Herbst-Fiebers [Aestivo-Autumnal-Fiebers], Haemonenas, Laverania, halbmondbildender Parasit).

Die Untersuchung auf Tropenfieberparasiten im frischen Präparat ist ziemlich schwierig. Denn erstens sind die kleinen Parasiten bei Neuerkrankungen meistens sehr spärlich, zweitens heben sie sich nur sehr wenig von der Blutkörperchensubstanz ab, haben kein Pigment und entgehen daher einem ungeübten Auge regelmäßig. Dem geübten Beobachter erscheinen sie beim Beginn der Fieberhöhe als kleine, etwa $1/6$—$1/5$ Blutkörperchendurchmesser haltende hyaline Ringelchen oder Flecke, ohne jedes bestimmte Merkmal. Denn es fehlt ihnen, wie bereits gesagt, das Pigment. Die lebhafte amöboïde Beweglichkeit allein lässt ahnen, dass der hellglänzende Fleck ein Parasit sein kann. Die Parasiten liegen meist in der Nähe der Peripherie der roten Blutkörperchen. Gegen Ende der Fieberhöhe haben diese Gebilde, die leicht mit ringförmigen Einrissen oder Vakuolen verwechselt werden können, etwa $1/3$ Blutkörperchendurchmesser erreicht. Im Fieberanfall und im Beginn der fieberfreien Zeit werden sie etwas leichter erkennbar, weil sie da manchmal ein kleines Pigmentkörnchen führen. Die weitere Entwicklung bis zum Teilungsvorgang spielt sich in entsprechender Weise wie beim Tertianparasiten ab. Es werden 8—25 junge Parasiten gebildet. Mutterkörper und junge Parasiten sind aber nur etwa $1/2$—$2/3$ so groß als beim Tertianparasiten.

Die erwachsenen Gameten (Halbmonde, Spindeln und Sphären) unterscheiden sich indes in ihrer Form wesentlich von denjenigen der großen Parasitenarten. Die Entstehung eines Halbmondes beschreibt Ziemann folgendermaßen: »Mit einem plötzlichem Ruck schnellte sich der runde, mit beweglichem Pigment versehene Körper in die Breite. Es bildete sich die nierenförmige Figur des Halbmondes, an der konkaven Seite überspannt von der schon oft beschriebenen, feinen, bogenförmigen Linie, die man als Rand des entfärbten roten Blutkörperchens auffasst. Auch bei der Untersuchung im frischen Blute lassen sich bei den Gameten Männchen und Weibchen unterscheiden. Diejenigen Halbmonde, die hyalin sind, sind die männlichen, die fein granulierten die weiblichen Individuen. Dieser Unterschied besteht auch unter den aus den Halbmonden entstandenen Spindeln und den aus den Spindeln hervorgegangenen Sphären. Der Befruchtungsvorgang verläuft analog demjenigen des Tertian- und Quartanparasiten. Doch bemerke ich hier ausdrücklich, dass ein Befruchtungsvorgang zwischen den reifen Gameten nur in dem Blute, das sich außerhalb des menschlichen Körpers befindet, vorkommt und nicht etwa im kreisenden Blute.

Kurze Zusammenfassung der Unterschiede zwischen den einzelnen Parasitenarten.

1. Biologisch. Die Entwicklung des Tertianparasiten dauert 48 Stunden, diejenige des Quartanparasiten 72 Stunden. Die Entwicklungsdauer des Tropenfieberparasiten schwankt zwischen 24 und 48 Stunden. Während bei den beiden grossen Parasitenarten sich die freien geschlechtlichen Individuen (Gameten) ohne Einschieben einer besonderen Form entwickeln, tritt beim Tropenfieberparasiten die Zwischenform des Halbmondes auf. Der Tertianparasit entfärbt das von ihm befallene rote Blutkörperchen und bringt es zum Aufquellen. Die vom Quartan- und Tropenfieberparasiten befallenen roten Blutscheiben behalten bis zuletzt Farbe und Größe. Ja! die vom Tropenfieberparasiten befallenen roten Blutkörperchen haben eher Neigung sich dunkler (messingartig) zu färben und zu schrumpfen. Außerdem findet die Teilung des Tropenfieberparasiten in inneren Organen (Milz, Knochenmark und Gehirn) statt.

2. Morphologisch. Die morphologischen Unterschiede treten in gefärbten Trockenpräparaten viel deutlicher hervor als im lebenden Blute. Das gilt namentlich für die im lebenden Blute schwer zu erkennenden Ringformen. Aber selbst in gefärbten Trockenpräparaten sind nicht alle Ringformen voneinander zu unterscheiden. So ist es z. B. vollkommen unmöglich, die kleinen Tertian- und Quartanringe voneinander und von den großen Tropenringen zu unterscheiden, während die kleinen und mittleren Tropenringe sich durch die haarfeine Zeichnung ihres Ringes sofort von allen anderen Ringformen unterscheiden.

Aber schon 18 Stunden alte Tertian- und Quartanparasiten unterscheiden sich ihrer Gestalt nach recht gut. Während der Tertianparasit sehr häufig bis kurz vor der Reifung die Ringform, wenn auch in etwas veränderter Gestalt beibehält oder in den abenteuerlichsten amöboïden Formen erscheint, geht der Quartanparasit mit Vorliebe in Bandform über, die er ebenfalls bis kurz vor der Reifung beibehält. Er kann allerdings auch in Gestalt kleiner blauer Scheiben, die das rote Blutkörperchen mehr oder weniger ausfüllen, erscheinen, und dann ähnelt er zuweilen den heranwachsenden Formen des Tropenfieberparasiten, die man in den Haargefäßen von Gehirn, Milz und Knochenmark findet.

Die Teilungs (Sporulations) -formen der beiden großen Parasitenarten unterscheiden sich deutlich durch ihre Größe und die Anzahl der gebildeten jungen Parasiten. Der Tertianparasit teilt sich in 15—25, der Quartanparasit meist nur in 8 junge Parasiten. Die Teilungsfigur des Tropenfieberparasiten, die was Zahl der neugebildeten Parasiten anbetrifft, unter Umständen mit dem Tertianparasiten manchmal mit dem Quartanparasiten übereinstimmt, ist so viel kleiner als die Teilungsfigur der beiden großen Parasitenarten, dass sie sofort an dem Größenunterschied erkannt werden kann. Dasselbe gilt für die freien Gameten (Sphären) des Tropenfieberparasiten gegenüber den Sphären der beiden großen Parasitenarten, während die freien Gameten (Sphären) des Tertian- und Quartanparasiten durchaus nicht immer voneinander zu unterscheiden sind, weil die Größenunterschiede hier so gering sein können, dass sie zur sicheren Unterscheidung nicht mehr genügen und andere Unterscheidungsmerkmale nicht vorhanden sind.

Die Vorstufe der Tropenfiebersphären endlich, die Halbmonde und Spindeln, kommen nur beim Tropenfieberparasiten vor und sind so eigen-

artig gestaltet, dass sie mit keiner anderen Parasitenform verwechselt werden können.

In der folgenden Tabelle sind die biologischen und morphologischen Unterschiede zwischen den 3 Parasitenarten kurz zusammengestellt.

Parasitenart	Entwicklungsdauer	Zustand der befallenen Blutkörperchen	Asexuale Formen (Schizogonie)				Sexuale Formen	
			Jugendform	Form der halberwachsenen Parasiten	Form der erwachsenen Parasiten	Teilungsform und Anzahl der neugebildeten Parasiten	Halbmonde u. Spindeln	Sphären
Tertianparasit.	48 Stunden.	Nach 18—20 Stunden bereits aufgequollen und verblasst. Bei Romanowsky-Färbung getüpfelt.	1. Siegelring von $1/3$ Blutkörperchendurchmesser. 2. Lebhafte amöboïde Beweglichkeit.	Großer unregelmäßiger feinpigmentierter Ring, bis zu $3/4$ Blutkörperchengröße oder ebensogroße amöboïde Form.	Zerrissene oder unregelmäßig gestaltete Scheibe bis zu $1^1/_2$ Blutkörperchengröße, Pigmentklumpen in der Mitte. Amöboïde Beweglichkeit hat aufgehört.	$1^1/_2$ Blutkörperchengröße, 15—25 junge Parasiten, Maulbeerform.	fehlen.	Von $1^1/_2$ Blutkörperchengröße (♀) oder von Blutkörperchengröße (♂). Pigment zerstreut. Pigment lebhaft beweglich.
Quartan-Parasit.	72 Stunden.	stets normal.	1. dsgl. 2. Amöboïde Beweglichkeit gering.	Schmäleres oder breiteres Band, stark pigmentiert.	Ziemlich regelmäßig gestaltete rundliche Scheibe von Blutkörperchengröße mit Pigmentklumpen in der Mitte. Amöboïde Beweglichkeit hat aufgehört.	Blutkörperchengröße, 8 junge Parasiten, Margaritenform.	dsgl.	Bis zu Blutkörperchengröße. Pigment zerstreut. Pigment lebhaft beweglich.
Tropenfieberparasit.	24—48 Stunden.	normal (manchmal geschrumpft und dunkler von Farbe als gewöhnlich). Nach Stephens und Christophers im Blute von Negerkindern getüpfelt, wenn von Gameten infiz.	1. haarfeiner Ring von $1/6$—$1/4$ Blutkörperchendurchmesser. 2. Sehr lebhafte amöboïde Beweglichkeit.	Siegelring von $1/3$ Blutkörperchendurchmesser, nicht von den kleinen Ringen des Tertian- und Quartanparasiten zu unterscheiden. Hin und wieder einzelne Pigmentkörnchen.	dsgl. aber höchstens von $3/4$ Blutkörperchengröße. Amöboïde Beweglichkeit hat aufgehört.	Unter Blutkörperchengröße 8 bis 25 junge Parasiten.	vorhanden.	Höchstens $3/4$ Blutkörperchengröße. Pigment zerstreut. Pigment lebhaft beweglich.

Aus dem Gesagten geht also hervor, dass ich drei verschiedene Parasitenarten annehme. Diese drei Parasitenarten sind, wie wir gesehen haben, gut charakterisiert und namentlich sind die großen Arten (Tertian- und Quartanparasiten) deutlich von dem Parasiten des Tropenfiebers geschieden.

Indes eine Reihe von Autoren und Laveran an ihrer Spitze erklären die Malariaparasiten für einheitlich aber polymorph. Die Gründe, die Laveran dazu bestimmen, werden wir in dem Kapitel »Pathogenese« näher zu erörtern haben (vergl. S. 798).

B. Entwicklung der menschlichen Malariaparasiten in der Stechmücke Anopheles.

(Geschlechtlicher Entwicklungsgang, Sporogonie, propagative Fortpflanzung, Amphigonie.)

Während es bei der Untersuchung des ungeschlechtlichen Entwicklungsgangs der Malariaparasiten notwendig war, gefärbte Trockenpräparate zu verwenden, um die charakteristischen Formen der einzelnen Parasitenarten zur Darstellung bringen zu können und andererseits jede der drei menschlichen Parasitenarten besonders geschildert werden musste, weil in der Entwicklung der einzelnen Arten deutliche Unterschiede vorhanden sind, bietet es keinen Vorteil den geschlechtlichen Entwicklungsgang der Parasiten, der sich in der Stechmücke Anopheles abspielt, in gefärbten Präparaten zu untersuchen. Das ungefärbte frische lebende Präparat lässt die einzelnen Entwicklungsstufen gut erkennen und der ganze geschlechtliche Entwicklungsgang der drei Parasitenarten in der Mücke verläuft mit ganz belanglosen Unterschieden so vollständig gleich, dass es vollständig genügt, ihn im allgemeinen zu schildern.

Die erste Stufe der geschlechtlichen Entwicklung der Malariaparasiten hatten wir bereits bei der Untersuchung des frischen Malariablutes kennen gelernt: Die Bildung von Geißeln (Spermatozoën) durch die männlichen Gameten und das Eindringen dieser Geißeln in den weiblichen Gameten. Dieser Vorgang (anisogame Befruchtung)*), der sich in gleicher Weise im Magen der weiblichen Stechmücke (Anopheles) vollzieht, ist ein regulärer Befruchtungsakt. Der etwas kleinere männliche Gamet mit hyalinem Plasma (Mikrogametocyt) bildet in seinem Inneren die aus Chromatin bestehenden Geißeln, die weiter nichts als Spermatozoën (Mikrogameten) sind, und in den größeren, feingekörnten weiblichen Gameten (Makrogamet) eindringen, um ihn zu befruchten. Der befruchtete weibliche Gamet wird Ookinet (vergl. Atlas, Taf. IV, Fig. 113), Zygot oder Amphiont genannt. Die nun folgende Stufe der Entwicklung, das Auswachsen des Ookineten in Würmchenform (vergl. Atlas, Taf. IV, Figg. 114, 115, 119, 120, 122), geschieht in derselben Weise wie beim Proteosoma (echter Vogelblut-Malariaparasit) d. h. aus dem befruchteten weiblichen Gameten wächst ein, einem keimenden Pflanzensamen ähnlicher Fortsatz hervor (R. Koch), der sich allmählich verlängert und leicht krümmt, bis das Würmchen (vergl. Atlas, Taf. IV, Figg. 122, 115) fertig ist. Dieses Würmchen, das sichelförmig gekrümmt ist, sich in die Länge strecken kann und das träge Vorwärtsbewegungen hat, bohrt sich innerhalb der ersten 48 Stunden, nachdem die Mücke Blut gesogen hat, in die Magenwand des Anopheles ein, rollt sich auf, schiebt den elastischen Teil der Magenwand in Gestalt einer feinen Kapsel vor sich her und wölbt auf diese Art die Magenwand kugelig nach außen vor. Die einschließende Kapsel ist viel zarter als diejenige, die das Proteosoma bildet und platzt daher leichter. Sind 48 Stunden nach dem Blutsaugen vergangen, so haben sich alle Würmchen (Ookineten) in die Magenwand der Mücke eingebohrt und man findet sie nicht mehr im Mageninhalt. Der eingekapselte Parasit wird als Oocyste (Zygot, Cyste) bezeichnet und stellt

*) Diese Art der Befruchtung, die durch die Vereinigung verschieden gearteter Gameten, d. h. eines ausgesprochen männlichen Individuums mit einem ausgesprochen weiblichen Individuum erfolgt, wird von den Zoologen »anisogam« genannt, im Gegensatz zu einer Befruchtung durch gleich geartete Gameten, die als »isogam« bezeichnet wird.

in seinem jüngsten Stadium ein hyalines ovales oder rundes Gebilde von etwa Blutkörperchengröße dar, das unregelmäßig zerstreute und manchmal lebhaft bewegliche Pigmentkörnchen enthält. (Vergl. Atlas, Taf. IV, Fig. 123.)

Auf dieser Entwicklungstufe finden wir den Parasiten, sobald 2—3 Tage nach dem Blutsaugen vergangen sind und die Mücke sich in einer Temperatur von 24—30° C. befunden hat. Die Oocyste wächst bei dieser hohen Temperatur sehr schnell. Nach 5 Tagen ist sie bereits 6mal so groß (16—18 μ) als am 2. Tage und beginnt in ihrem Inneren neue kleine Kugeln (Tochtercysten, Blastophoren, Sporoblasten) zu bilden.

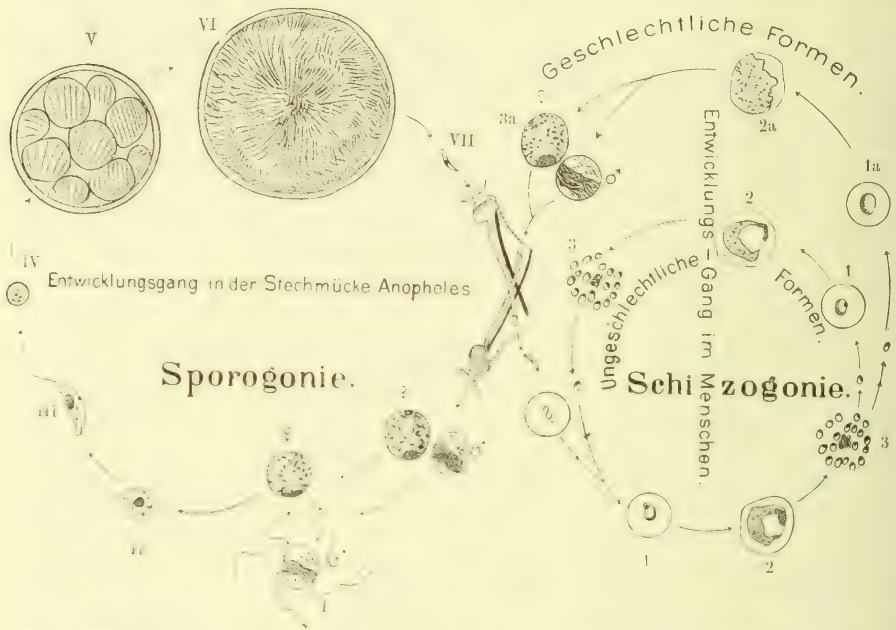


Fig. 6. Der doppelte Entwicklungsgang des Tertianparasiten im menschlichen Blute und im Anopheles. Unter Zugrundelegung des von Eysell gegebenen Schemas gezeichnet von Verf. 1—3 Entwicklungsgang der ungeschlechtlichen Formen, 1a—3a Entwicklungsgang der geschlechtlichen Formen. (In 1a fehlt das Chromatinkorn innerhalb des Plasmaringes.) I—III Entwicklung des Parasiten im Mückenmagen. I Kopulation. II und III Heranwachsen des Ookineten. IV—VI Entwicklung der Oocysten an der Magenwand der Mücke. IV Kleinste Form der Oocysten, V fertige Sporoblasten (Tochtercysten). VI Cyste mit Sichelkeimen. VII einzelner Sichelkeim aus einer Speicheldrüse. Da noch nicht bekannt ist, in welcher Weise ein durch den Anopheles eingeimpfter Sichelkeim sich in einen Schizonten umwandelt, so ist die Stelle, an der dieser Uebergang einzusetzen wäre, durch ein Fragezeichen angedeutet.

Nach Grassi besitzen die Oocysten zahlreiche Kerne, die sich um die eben genannte Zeit durch Amitose außerordentlich vermehren. Um diese Kerne herum legt sich immer eine gewisse Menge von Protoplasma, und die Sporoblasten (Tochtercysten) sind fertig. In diesen Tochterkugeln entwickelt sich sehr bald eine feine Strichelung, die immer deutlicher wird. Schließlich erscheint die ganze, sehr stark gewachsene Cyste (36—40 μ) fein gestrichelt. Diese feine Strichelung ist der Ausdruck der dicht aneinander gelagerten Sichelkeime, (Sporozoïten, Zygotoblasts, Germinal rods, Blasts), die zu Tausenden die Cyste erfüllen, und auf gleiche Weise im Sporoblasten entstanden sind, wie vorher die Sporoblasten in der

Oocyste (vergl. Atlas, Taf. IV, Fig. 136). Die reifen Cysten, noch am Mückenmagen sitzend, platzen (vergl. Atlas, Taf. IV, Fig. 124), die Sichelkeime (vergl. Atlas, Taf. IV, Fig. 125) treten in die freie Bauchhöhle, werden vom Lymphstrom aufgenommen und gelangen schließlich in die Speicheldrüsen, wo sie sich in Unmengen anhäufen. Im Durchschnitt kann man rechnen, dass 8 bis 10 Tage nach dem Saugen von Malariablut die ersten Sichelkeime in den Speicheldrüsen des weiblichen Anopheles abgelagert sind, (natürlich immer vorausgesetzt, dass sich die Temperatur zwischen 24 und 30° C. bewegte) und dass dann der Stich einer solchen Mücke Malariafieber nach sich zieht.

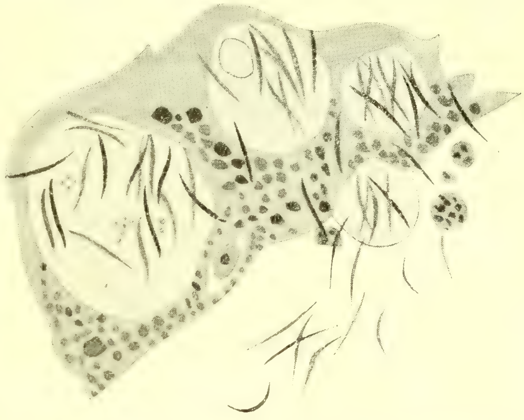


Fig. 7. Sichelkeime des Tropenfieberparasiten in den Speicheldrüsen eines Anopheles costalis. (Nach STEPHENS & CHRISTOPHERS.)

Die Sichelkeime selbst sind feine, zarte, hyaline Gebilde, die etwa $1^{1}/_{2}$ mal so lang als ein Blutkörperchendurchmesser sind. In Ruhe erscheinen sie als schmallanzettliche Körper (etwa 8 mal so lang als breit). Sie haben eine schwache Eigenbewegung, krümmen sich, so dass sie sichelförmig werden, strecken sich wieder, legen sich in Ringform zusammen und zeigen in ihrem Inneren einen hellen Fleck (vgl. Atlas, Taf. IV, Fig. 125).

Die nach ROMAONXWSKY gefärbten Sichelkeime haben in der Mitte ein verhältnismäßig großes, rotes Chromatinkorn, während der Rest des Sichelkeims blau erscheint und zwar an seinen Enden stärker als gegen das Chromatinkorn hin. (Vergl. Atlas, Taf. IV, Fig. 126).

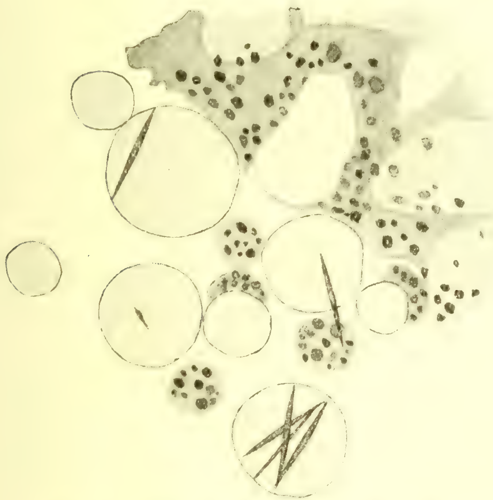


Fig. 8. Pseudosichelkeime (Pseudonavicellen). (Nach STEPHENS & CHRISTOPHERS.)*)



Fig. 9. Sichelkeime in ihren verschiedenen Formen. (Nach GRASSI.)

*) Vgl. S. 814.

Wie sich die durch den Stich eines Anopheles-Weibchens in das menschliche Blut eingeimpften Sichelkeime verändern und welche Umwandlung sie durchmachen, bis sie in der Form der uns bekannten Malariaparasiten erscheinen, ist bis jetzt noch nicht erforscht worden.

Indes die eben geschilderte regelmäßige Entwicklung der menschlichen Malariaparasiten in der Stechmücke Anopheles geht nur dann vor sich, wenn die vorher angegebene hohe Temperatur vorhanden ist. Der Parasit des Tropenfiebers verlangt zu einer regelmäßigen Entwicklung die höchsten Temperaturen. Schwankt die Wärme zwischen 15,5 und 17,5° C., so hört seine Entwicklung überhaupt auf (Grassi). Der Tertianparasit kann sich noch weiter entwickeln, wenn die Temperatur vorübergehend auf 12, ja auf 9° C. sinkt, sobald anfangs hohe Temperaturen herrschten und die Entwicklung erst einmal im Gang war, wie die Versuche van der Scheers und Grassis gezeigt haben.

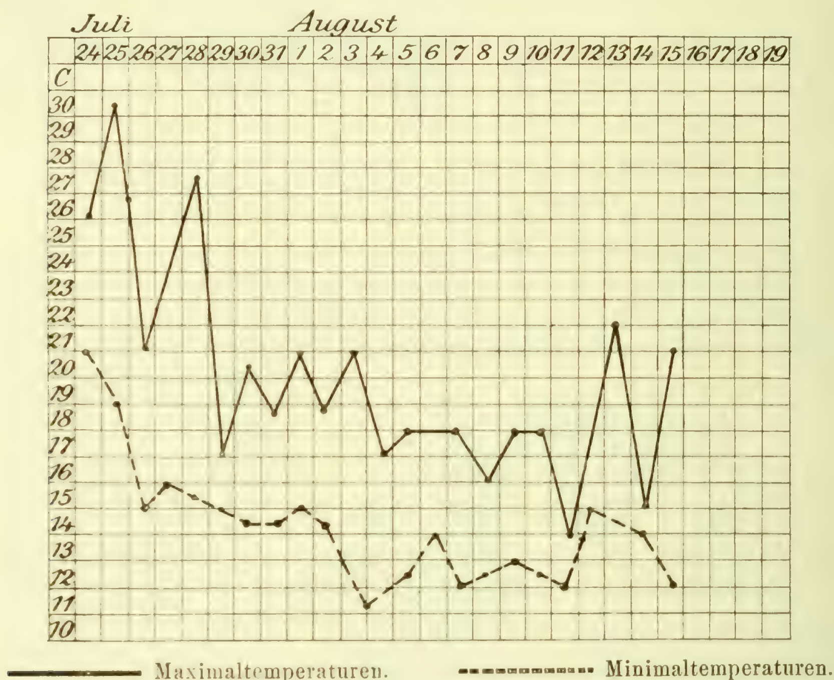


Fig. 10. Temperaturverhältnisse bei der Entwicklung von Tertianparasiten im Anopheles. Nach van der Scheer.

Ob die gebildeten Sichelkeime, die bei solchen ungünstigen Temperaturverhältnissen erst nach 21 Tagen in den Speicheldrüsen erschienen (van der Scheer) noch infektionsfähig waren, ist nicht festgestellt worden. Grassi giebt als untere Temperaturgrenze für die Entwicklung des Tertianparasiten 20—22° C., für diejenigen des Quartanparasiten 16,5° C. an.

Stellung der Malariaparasiten im System.

Das System der Protozoën, zu denen die Malariaparasiten gehören, habe ich nach Doflein zusammengestellt (gekürzt). Nur in der letzten Spalte ist einiges hinzugefügt.

. Protozoën
: Pseudopo-
n oder Fla-
len als Fort-
vegungsor-
ıen, einem
r mehreren
ischenför-
;en Kernen,
· oder aniso-
ıerBefruch-
g u. einem
ıst dicykli-
enEntwick-
gskreis, in
lem ge-
ılechtliche
iit unge-
echtlichen
ıerationen
rnieren =
nterstamm
**'lasmo-
lroma.**

Protozoën
ahlreichen
ɜn als Be-
ungsorga-
mit einem
mehreren
t gebauten
ıptkernen
einem bis
len bläs-
ıförmigen
enkernen
er selten
lreichen
letzteren
llein) ver-
ɜn. Be-
ıchtung
:h aniso-
ne Ver-
melzung
r durch
ıusch von
ısubstan-
ıhne Ver-
nelzung
'ellleiber.
nehrung
urch ein-
e Teilung
r Knos-
. Die Be-
tung be-
t keine
ıdereFort-
ınzungs-
rm =
Unter-
amm:
ɔphora.

1. Bewegung durch Pseudopodien = I. Klasse: Rhizopoda.

2. Bewegung durch Geißeln = II. Klasse: Mastigophora.

3. Bewegung verschiedenartig, meist durch Parasitismus reduziert. Vermehrung durch zahlreiche beschalte Fortpflanzungskörper = III. Klasse: **Sporozoa.**

1. Cilien während des ganzen Lebens vorhanden; Nahrungsaufnahme durch Osmose oder Cytostom[1]) = IV. Klasse: Ciliata.

2. Cilien nur an denJugendstadien vorhanden. Nahrungsaufnahme durch röhrchenartige Organellen[2]) = V. Klasse: Suctoria.

---

[1]) Cytostom = Zellmund.

[2]) Organellen = Apparaten, die bei manchen Protozoën die Zelle für verschiedene Funktionen bildet, so genannt im Gegensatz zu wirklichen Organen.

Die Klasse der Sporozoën umfasst diejenigen Protozoën, welche einmal in ihrem Lebenskreis sich durch zahlreiche Sprösslinge vermehren, welche meist in einer festen Schale eingehüllt sind und so eine Spore darstellen. Diese Art der Fortpflanzung dient zur Verbreitung der Art. Sämtliche Sporozoën sind Parasiten. In Fällen, wo besondere Anpassungen existieren, z. B. bei Wirtswechsel, kann die Sporenhülle auch fehlen. Die Sporenhülle kann die Sprösslinge in Ein- oder Mehrzahl enthalten. Generationswechsel ist bei den Sporozoën weit verbreitet, ebenso scheinen alle Sporozoën ihren Lebenscyklus als Zellparasiten zu beginnen. Ernährung ausschließlich durch osmotische Aufnahme flüssiger Nahrung.

1. Zerfall in Keimlinge nur am Ende einer vegetativen Periode = I. Unterklasse: **Telosporidia.**

2. Zerfall in Keimlinge während der ganzen vegetativen Periode = II. Unterklasse: Neosporidia.

1. Vegetationsstadium dauernd intracellulär; Befruchtung anisogam, Geschlechtsgeneration dauernd oder vorübergehend intracellulär = I. Ordnung: **Coccidiomorpha.**

2. Vegetationsstadium nur anfangs intracellulär, erwachsene Tiere extracellulär; Befruchtung isogam, befruchtete Formen stets dauernd extracellulär = II. Ordnung: Gregarinida.

1. Sporozoïten in Sporen eingehüllt (mit Ausnahme von Eimeria) Copula unbeweglich, bleibend intracellulär = I. Unterordnung: Coccidia.

2. Sporozoïten stets frei. Copula als Ookinet beweglich, in neue Zellen einwandernd = II. Unterordnung: **Haemosporidia.**

Gattung: Proteosoma Labbé. (Cytosporon Danilewsky.)

Gattung: Halteridium Danilewsky.

Gattung: **Plasmodium.**

Zahlreiche andere Blutparasiten, wie z. B. diejenigen der Frösche oder das Piroplasma bigeminum oder die bei Affen, Pferden, Hunden und Fledermäusen gefundenen Blutparasiten lassen sich noch nicht in das System einreihen, weil sie erst teilweise erforscht sind.

1. Plasmodium praecox. (Tropenfieberparasit.)

2. Plasmodium vivax. (Tertianparasit.)

3. Plasmodium malariae. (Quartanparasit.)

Ich bin, wie gesagt, in der vorstehenden Zusammenstellung im großen und ganzen den Angaben von Doflein gefolgt, der ebenso wie andere Zoologen, die sich mit Malariaparasiten befasst haben (Schaudinn, Lühe & Grassi) den Namen »Plasmodium« für die Malariaparasiten auf Grund des Prioritätsgesetzes wieder angenommen hat. Ich halte das nicht für richtig. Denn als Marchiafava & Celli 1885 den Namen Plasmodium auf die Malariaparasiten übertrugen, war er bereits vergeben und zwar an ganz andere Gebilde, als es die Malariaparasiten sind. Denn unter einem Plasmodium oder Syncytium versteht man eine Protoplasmamasse mit eingebetteten Kernen, die nicht in bestimmte Zellterritorien um die einzelnen Kerne abgegrenzt ist. »Diese Plasmodien oder Syncytien sind eben ‚Zellagglomerate'; sie führen rückwärts durch die Stufe der vielkernigen oder ‚Riesenzellen' zu den gewöhnlichen oder einkernigen Elementarorganismen« (Waldeyer).

Aus diesen Gründen kann ich die Anwendung des Ausdruckes Plasmodium für einen Malariaparasiten nicht gutheißen und muss Ziemann beistimmen, der diesen Namen ebenfalls verwirft.

Wollen wir die Malariaparasiten in das vorstehende System einreihen, so müssen wir uns noch einmal kurz ihre Haupteigenschaften und Entwicklungsweise vergegenwärtigen.

Die Malariaparasiten sind einzellige tierische Lebewesen, die einen Kern, amöboïde Beweglichkeit (Ausstrecken von Pseudopodien) besitzen, einen ungeschlechtlichen Entwicklungsgang als Zellschmarotzer in den roten Blutkörperchen des Menschen und einen geschlechtlichen Entwicklungsgang in der Stechmücke (Anopheles) durchmachen. Während ihres ungeschlechtlichen Entwicklungsganges im Menschen nehmen sie durch Osmose als Nahrung das Hämoglobin der roten Blutkörperchen auf und bilden aus diesem Pigment. Wenn sich nun die Malariaparasiten am Schlusse der ungeschlechtlichen Entwicklung in eine beschränkte Anzahl von jungen Parasiten geteilt haben, so bleibt das von ihnen gebildete Pigment als Restkörper zurück.

Aber schon während der Schizogonie entstehen im menschlichen Blute Formen, die dazu bestimmt sind, den geschlechtlichen Entwicklungsgang in der Mücke (Anopheles) zu ermöglichen. Es sind dass die Gameten, die deutlich in männliche und weibliche Individuen geschieden sind und im Mückenmagen die anisogame Befruchtung vollziehen. Die aus der Befruchtung hervorgegangene Copula (Ookinet, Zygot, Amphiont, Würmchen) ist beweglich und dringt in die Epithelzellen des Mückenmagens ein, verwandelt sich dort in eine Cyste (Oocyste, Zygot, Amphiont), in der sich zahlreiche Tochtercysten (Sporoblasten) bilden, die ohne sich durch Bildung einer festen Schale in Sporen (im zoologischen Sinne) zu verwandeln, unmittelbar in zahlreiche freie Sichelkeime (Sporozoïten) zerfallen.

Als einzellige Lebewesen gehören also die Malariaparasiten zu dem Stamme der **Protozoën**.

Da sie ferner Pseudopodien, einen Kern, anisogame Befruchtung, einen geschlechtlichen und einen ungeschlechtlichen Entwicklungsgang haben, so zählen sie zum Unterstamm Plasmodroma und da ihre Bewegung durch Parasatismus beschränkt und ihre Fortpflanzungskörper mit denen der Sporozoën fast übereinstimmen, nur dass sie nicht beschalt sind — weil ja die Uebertragung von Wirt zu Wirt erfolgt und die Fortpflanzungskörper (Sporen im zoologischen Sinne) nicht in die Außenwelt gelangen — so rechnet man sie zu der Klasse der Sporozoën.

Da fernerhin ihre Teilung während der ungeschlechtlichen Entwicklung immer nur am Ende der Entwicklung stattfindet, sind sie von

SCHAUDINN zur Unterklasse der Telosporidia gestellt worden und weil ihr ungeschlechtlicher Entwicklungssang dauernd intracellulär, ihre Befruchtung anisogam und ihr geschlechtlicher Entwicklungsgang meist intracellulär ist, so rechnet sie DOFLEIN zur Ordnung der Coccidimorpha und wegen des Fehlens der Schalen an den Fortpflanzungskörpern zu der Unterordnung der Haemosporidia.

Litteratur.

Von den während der ersten 10 Jahre nach der Bestätigung der LAVERANschen Entdeckung über die Malariaparasiten erschienenen Arbeiten nenne ich folgende:

[1] ABBOTT & COUNCILMAN [7], A contrib. to the patholog. of mal. fev., Am. journ. of med. scienc., 1885. — [2] BACCELLI, Studien üb. Malaria. — [3] BALL, On some diffic. in the diagn. of typh. fev. Med. Rec., 1888, vol. 34. p. 225. — [4] BEIN, Aetiol. und exper. Beiträge z. Malaria. Charité-Annal. XVI. Jahrg. — [5] BRANDT, Beitrag z. Malfrag. Deutsche med. Woch., 1890, S. 864. — [6] CANALIS, Sur le cycle évolut. des corps en croiss. ect. Arch. ital. de biolog., 1889. — Ders., Étud. sur l'infect. mal. Arch. ital. de biolog., 1890. — [7] CHENZINSKY, Zur Lehre üb. d. Malaria. Centralbl. f. Bakter., I. Abt., 3. Bd., S. 457. — [8] COUNCILMAN, Neuere Unters. üb. Laverans Organ. d. Mal. Fortschr. Med., 1888. — [9] DOCK, Furth. stud. in mal. dis. The Med. News, 1891. — [10] DOLEGA, Zur Aetiol. d. Mal. 9. Kongr. f. inn. Med., 1890. — Ders., Blutbef. b. Mal. Fortschr. Med., 1890. — [11] EHRLICH & GUTTMANN [13], Berl. klin. Woch., 1891, S. 953. — [12] GRAWITZ, Berl. klin. Woch., 1892, S. 141. — [13] GUTTMANN, siehe [11]. — [14] v. JAKSCH, Ueb. Malplasmod. Prag. med. Woch., 1890. — [15] JAMES, Medical Record, 1888, p. 269, The microorg. of. mal. — [16] KOHLSTOCK, Ein Fall von trop. bil. Malerkr. u. s. w. Berl. klin. Woch., 1892, Nr. 19. — [17] KRUSE, Der gegenw. Stand unser. Kennt. v. d. par. Protoz. Hyg. Rundsch., 1892, Nr. 9. — [18] MARTIN, Ueb. d. Krankheitser. d. Mal., Münch. med. Woch., 1890, Nr. 3. — [19] METSCHNIKOFF, Zur Lehre v. d. Malerkr. Ref. in Centralbl. f. Bakt., I, S. 624. — [20] v. NOORDEN & HERTEL, Zur diagn. Verwert. d. Malplasmod. Berl. klin. Woch., 1891, S. 300. — [21] OSLER, An addr. on the hematoz. of mal. Brit. med. Journ., 1887, p. 556. — [22] PALTAUF, Zur Aetiolog. d. Febr. interm. Wien. klin. Woch., 1890, Nr. 2 u. 3. — [23] F. PLEHN, Aetiolog. u. klin. Malstud., 1890. — [24] QUINCKE, Ueb. Blutunters. b. Malkr. Mitt. f. d. Verein Schlesw.-Holst. Aerzte, 1890, 12, 4. — [25] ROSENBACH, Das Verhalt. d. in d. Malplasmod. enth. Körnch. Deutsche med. Woch., 1890, S. 325. — [26] ROSIN, Ueb. d. Plasmod. mal. Deutsche med. Woch., 1890, S. 326. — [27] RUGE, Ueb. d. Plasmod. b. Malerkr. Deutsche Militärärztl. Zeitschr., 1892. — [28] SACHAROFF, Ueb. d. Aehnlichkeit d. Malpar. u. s. w. Ref. in Centralbl. f. Bakter., Bd. V, S. 420. — Ders., Malar. an d. Transkauk. Eisbhn. u. s. w. Ref. in Centralbl. f. Bakter., IX. Bd., S. 16, 1891. — Ders., Unters. üb. d. Par. d. Malfieb. Ref. in Centralbl. f. Bakter., Bd. V, S. 452. — [29] STERNBERG, Med. Record., 1886. — [30] TITOFF, Die diagn. Bedeutg. d. Malpar. Ref. in Centralbl. f. Bakter., Bd. IX, S. 284, 1891.

Besonders hervorzuheben sind: LAVERAN, Acad. de méd. 23. XI. u. 28. XII. 1880 (Entdeckung der menschl. Malariaparasiten). — GOLGI, Mitteilung an die R. Acad. di Medicin. di Torino 20. XI. 1885. (Entdeckung des Entwicklungsganges des Quartanparasiten im menschl. Blut.) Deutsch in Fortschr. d. Medicin, 1886, S. 575. — MARCHIAFAVA & CELLI, Berl. klin. Woch., 1890, S. 1012. (Abtrennung des Tropenfieberparasiten als einer besonderen Art.) — R. ROSS, Brit. med. Journ., 1897, 18. XII. »On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malarial blood. (Entdeckung der Fortentwicklung des menschl. Malariaparasiten im Anopheles.)

Von größeren Werken nenne ich nur: ZIEMANN, Ueber Malaria- und andere Blutparasiten, 1898 (gute Abbildungen). — LAVERAN, Traité du Paludisme, 1898. — MANNABERG, Die Malariakrankheiten, 1899. — GRASSI, Die Malaria. 1901. — LÜHE, Ergebn. d. Neuer. Sporoz., 1900. — DOFLEIN, Die Protozoen als Krankheitserreg., 1901.

III. Die bei der Uebertragung der menschlichen Malariaparasiten in Betracht kommende Mückenart.

Bei der Uebertragung der Malariaparasiten auf den Menschen kommt nur die zur Familie der Culicidae gehörige Gattung Anopheles in Betracht.

Die anderen Gattungen wie Corethra, Mochlonyx und Megarhina sind bei der Uebertragung der Malariaparasiten gar nicht beteiligt und die

Gattung Culex überträgt nur einen Vogel-Malariaparasiten und zwar das Proteosoma (Cytosporon, Haemamoeba relicta). Da nun in den beiden Mückengattungen Culex und Anopheles die einzelnen Entwicklungsstufen der menschlichen Malaria und der Vogelmalaria so außerordentlich ähnlich sind, dass man sie nicht mit Sicherheit unterscheiden kann, andererseits aber nur das Anophelesweibchen die menschlichen Malariaparasiten und nur das Culexweibchen die Vogelmalaria überträgt, so kann man, sobald eine malariainfizierte Mücke gefunden wird, nur dann sagen, dass es sich um Menschen- bezw. Vogelmalaria handelt, wenn man die beiden genannten Mückengattungen voneinander unterscheiden kann.

Es sollen daher im folgenden zunächst die Unterschiede zwischen den beiden Mückengattungen Anopheles und Culex und sodann ihre Lebensgewohnheiten, sowie ihre Entwicklung beschrieben werden. Ueber die letzteren beiden Punkte muss man deshalb genau unterrichtet sein, weil die Biologie des Anopheles uns die Thatsachen der Malariaepidemiologie erklärt.

Allgemeines. Anopheles wie Culex sind über die ganze bekannte Erdoberfläche in zahlreichen Species verbreitet. In einzelnen Gegenden z. B. in Europa überwiegt die Gattung Culex bei weitem. In anderen Gegenden z. B. Lagos[10] an der Nigermündung, überwiegen hingegen die Anopheles derart, dass manchmal unter Hunderten von Anopheles nur einzelne Culex gefunden werden. Dafür ist aber auch Lagos als einer der schlimmsten Fieberherde an der westafrikanischen Küste bekannt.

Besonderes. Männchen und Weibchen der Stechmücken sind in ihrem Aeußeren deutlich voneinander unterschieden. Ich beginne mit der Beschreibung der Weibchen, weil diese allein Blutsauger sind und sie allein die Malariaparasiten übertragen.

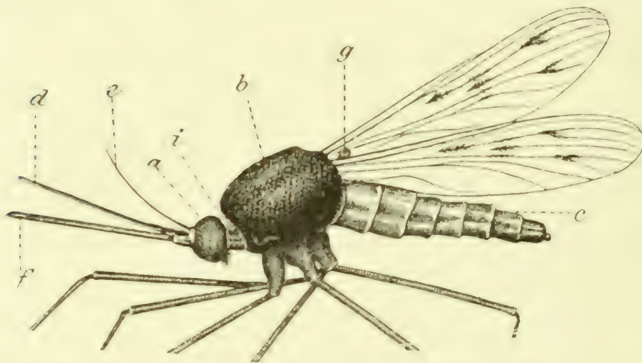


Fig. 11. Anopheles maculipennis (Meigen) ♀ 8fach vergrößert. ZETTNOWsche Aufnahme nach einem Präparat des Verf. Bei der Präparation ist der Thorax über den obersten Leibesring geschoben worden, so dass nur noch 7 Leibesringe sichtbar sind.) *a* Kopf, *b* Thorax, *c* Leib, *d* linke Palpe (ebensolang als der Stechrüssel), *e* linke Antenne (Fühler), *f* Stechrüssel, *g* Schwinger, *i* Hals.

An dem verhältnismäßig kleinen (Fig. 11 *a*) Kopf eines Anophelesweibchens fällt zunächst der lange Stechrüssel auf. (Fig. 11 *f*.) Das was wir mit bloßem Auge als einfachen Stachel erkennen, ist gar kein einfaches Organ, sondern ein aus 7 Teilen bestehender Saug- und Stechapparat. Rechts und links von der Ursprungsstelle des Stachels sitzen die beiden langen Taster oder Palpen (Fig. 11 *d*). Sie sind mit borstenartigen Haaren besetzt und ebensolang als der Rüssel, dem sie oft so dicht anliegen, dass die 3 Organe zusammen als eins erscheinen. Sehr häufig ist aber eine Palpe frei, so dass das Tier dann scheinbar einen gespaltenen Rüssel hat. (Vgl. Atlas, Tafel IV, Fig. 130). Wiederum nach außen von den Tastern finden wir rechts und links

die Fühler oder Antennen (Fig. 11 *e*). Sie sind 15gliedrig, tragen an der Wurzel jedes Gliedes einen Kranz von kurzen Haaren und sind etwa $^3/_4$ so lang als der Stechrüssel. An beiden Seiten des Kopfes sitzen die großen Netzaugen. An den Kopf setzt sich der kurze dünne Hals (Fig. 11 *i*) an, der in den trapezförmigen Thorax (Fig. 11 *b*) übergeht, an den der aus 8 Ringen bestehende Hinterleib (Fig. 11 *c*) angesetzt ist.

Im hinteren Drittel der Rückenfläche des Brustkorbes sind die beiden glashellen, reich geäderten Flügel eingesetzt. Dicht daneben stehen die beiden gelbbraunen Schwinger (Fig. 11 *g*), die den Resten eines verkümmerten zweiten Flügelpaares entsprechen. Unsere heimische Anophelesart hat gefleckte Flügel. Die Flügel zeichnen sich durch ein reiches Netz von Adern aus. Der Verlauf der Adern ist bei den einzelnen Anophelesarten bis zu einem gewissen Grade verschieden und daher zu deren Bestimmung mit zu verwerten. Außerdem kann man mit Hilfe des Adernetzes den Sitz der Flecken, der bei den tropischen und subtropischen Anophelesarten ganz außerordentlich verschieden und mannigfaltig ist, näher bestimmen. Ich lasse daher die Beschreibung des Flügelgeäders folgen.

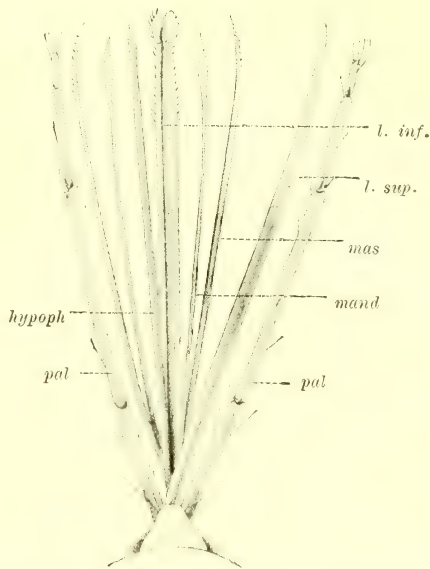


Fig. 12. Mundapparat des Anopheles maculip. ♀ (Meigen) nach GRASSI: *hypoph* = Hypopharynx, *l. inf.* = Unterlippe, *l. sup.* = Oberlippe, *mand* = Mandibel, *mas* = Maxilla, *pal* = Taster.

Jeder Flügel hat zwei Hauptaderstämme, einen oberen und einen unteren, die sich verzweigen ohne ineinander überzugehen. Dies Flügelnetz ist bei Männchen und Weibchen gleich. Nicht ganz so verhält es sich mit etwa vorhandenen Flügelflecken. Bei den Männchen sind sie nie so deutlich ausgeprägt wie bei den Weibchen. Das Flügelgeäder ist mit feinen Schuppen besetzt, durch deren Anhäufung an bestimmten Stellen die Flecke entstehen.

Da aber der Verlauf der einzelnen Adern nur mit Sicherheit verfolgt werden kann, wenn die Schuppen von ihnen entfernt sind, so will ich zunächst eine Beschreibung und Abbildung eines schuppenlosen Flügels geben und diesem dann einen zum Teil beschuppten, d. h. mit Flecken versehenen gegenüberstellen, damit der Leser sofort die Lage etwaiger Flecken nach dem Adernetz genau bestimmen kann. Ich gebe daher an der Hand der beistehenden Figuren eine knrze Nomenklatur des Flügelgeäders, bemerke aber ausdrücklich, dass die beiden aufgeführten Nomenklaturen durchaus nicht etwa die einzigen sind, die aufgestellt worden sind, sondern dass es deren noch mehrere giebt.

Nomenklatur nach VAN DER WULP und nach LÖW. (Vergl. Fig. 13).

a vena costalis sive costa
b » transversa basalis, sive transversa numeral.
c » mediastinalis, sive auxiliaris
d » subcostalis, sive longitudinal. prima
e » radialis, sive longitudinal. secunda

Nomenklatur nach VAN DER WULP und nach LÖW.

f vena cubitalis, sive longitudinal. tertia
g » discoidalis, sive longitudinal. quarta
h » posticalis, sive longitudinal. quinta
i » analis, axillaris, sive longitudinal. sexta
k » transversa media
l » » discoidalis, sive posterior transversa
M Gabelzelle, obere
M' » untere
N Wurzelzelle, obere
N' » untere.

An den auffallend langen und dünnen Beinen unterscheidet man: den Schenkel (femur), der durch den sogenannten Schenkelring mit der Hüfte (coxa) verbunden ist; die Schiene (tibia) und den Fuß (tarsus), der stets 5 Glieder hat. Das erste derselben (dem Thorax am nächsten gelegene) ist fast ebenso lang als die übrigen vier zusammen und wird metatarsus genannt. Das letzte Glied des Fußes hat am Ende zwei Klauen. Die Beine sind bei manchen Anophelesarten Sitz einer Streifung oder Bänderung, z. B. beim Anopheles Jamesii.

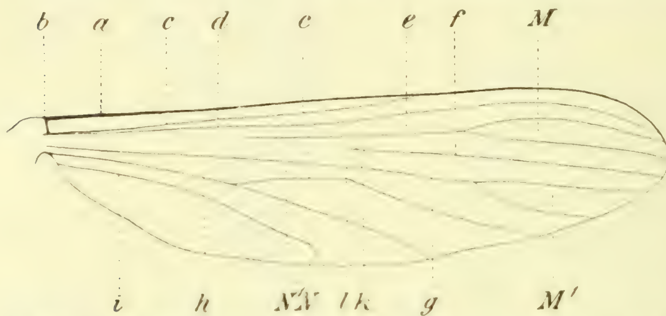


Fig. 13. Schuppenloser Flügel eines Anopheles maculip. ♀ Meig. 15mal vergrößert. (ZETTNOWsche Aufnahme nach einem Präparat des Verf.)

Das Anophelesmännchen (vergl. Fig. 17, *A* und Atlas, Taf. IV Fig. 131 und 133) unterscheidet sich von dem Weibchen sofort durch die Fiederung der Antennen und durch die keulenförmig verdickten Endglieder der Palpen. Die Antennen sind gefiedert, d. h. sie tragen an der Basis eines jeden Gliedes einen Kranz von langen Haaren. Die Männchen sind kleiner und zarter als die Weibchen.



Fig. 14. Derselbe Anophelesflügel mit eingezeichneten Flecken. Mit bloßem Auge erkennt man höchstens 5 Flecke.

Die Gattung Culex unterscheidet sich von der Gattung Anopheles durch die Bildung der Taster. Das Culexweibchen hat ganz kurze Taster. Seine Taster haben den achten Teil der Rüssellänge (vergl. Fig. 16, *d* u. 17, *D*). Das Culexmännchen hat aber Taster, die länger als der Rüssel und nach oben wie die Hauer eines Ebers umgebogen sind (vergl. Fig. 17, *C*). Die keulenförmige Verdickung an den Endgliedern, wie sie das Anophelesmännchen aufweist, fehlt beim Culexmännchen. Die Antennen des

Culexmännchens sind ebenso wie diejenigen des Anophelesmännchens gefiedert. Nur wenige Arten der Gattung Culex haben gefleckte Flügel (bei uns der Culex annulatus), während fast alle Arten der Gattung Anopheles gefleckte Flügel haben (Anopheles bifurcatus hat keine Flügelflecken). Außerdem sind die Angehörigen der Gattung Culex vor-

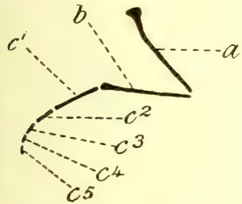


Fig. 15. Bein eines Culex annulatus ♀, 8mal vergrößert. *a* Schenkel (femur), *b* Schiene (tibia), c^1 Metatarsus, c^2—c^5 der viergliedrige Tarsus.

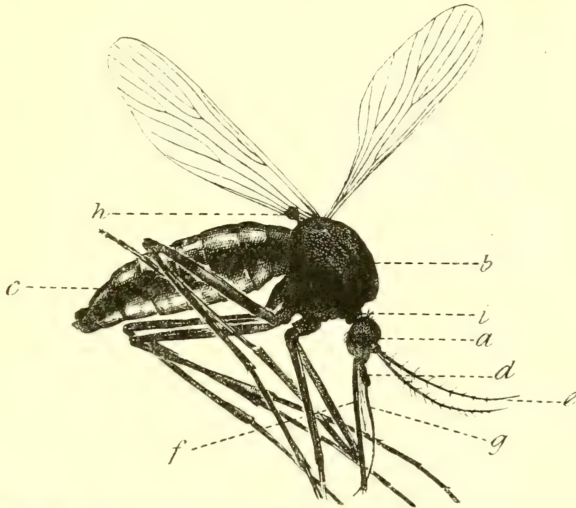


Fig. 16. Culex pipiens ♀ (VAN DER WULP) 8mal vergrößert. (ZETTNOWsche Aufnahme nach einem Präparat des Verf. *a* Kopf, *b* Brust, *c* Leib, *d* Palpe (von den beiden Palpen ist nur eine sichtbar), *e* die beiden Antennen, *f*, *g* Stechapparat, *h* Schwinger, *i* Hals. (Der eine Flügel ist bei der Präparation etwas eingerollt worden.)

wiegend braun bis gelb, diejenigen der Gattung Anopheles grau bis schwarz gefärbt.

Kurz zusammengefasst haben wir folgende Unterschiede zwischen den beiden Mückengattungen:

1. Palpen bei beiden Geschlechtern gleich lang, so lang, als der Stechrüssel } Anopheles.
2. Palpen beim Weibchen sehr kurz, viel kürzer als der Rüssel, Palpen beim Männchen länger als der Rüssel } Culex.

Wenn man den prinzipiellen Unterschied zwischen den beiden Mückengattungen — verschiedene Länge der Taster — berücksichtigt, so wird man sich immer vor Verwechslungen bewahren. Eine solche ist nämlich ziemlich leicht zwischen dem Culex annulatus und Anopheles maculipennis*) [Meigen] möglich. Beide Gattungen kommen bei uns in Deutschland ziemlich gleich häufig vor — jedenfalls viel seltener als der Culex pipiens —, beide haben je 5 Flecken an denselben Stellen auf den Flügeln und beide sind fast gleich groß. Aber die verschiedene Länge der Palpen lässt beide Gattungen sofort unterscheiden. Außerdem ist in diesem besonderen Falle noch ein zweites sehr deutliches Unterscheidungsmerkmal vorhanden. Der Culex annulatus hat gelb und schwarz geringelte Beine, der Anopheles maculipennis nicht.

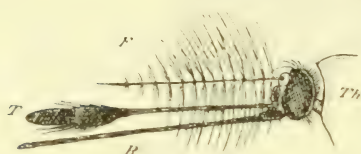
Aber noch ein Umstand erleichtert die sofortige Unterscheidung zwischen einem Culex und einem Anopheles, vorausgesetzt dass man es mit lebenden Exemplaren zu thun hat. Der Culex sitzt stets so an der Wand, dass sein Leib der Wandfläche ungefähr parallel läuft,

*) Synonym: Anopheles claviger.

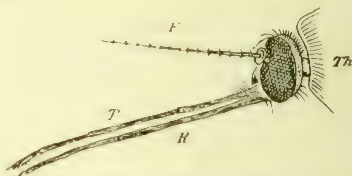
während der Leib des Anopheles mit der betreffenden Wand einen Winkel von 45°—80° bildet.*) Durch diese Haltung ist ein Anopheles sofort aus Hunderten von Culex herauszufinden. Die verschiedenen Anophelesarten verhalten sich in dieser Beziehung verschieden: wie die beigegebenen Abbildungen zeigen. Ein fernerer Unterschied zwischen Anopheles und Culex liegt in der Art und Weise, in der Brust und Leib gegen einander stehen**). (Vergl. Fig. 18 *A* u. *B*). Leib und Brust bilden beim Culex zusammen einen stumpfen Winkel, während beim Anopheles Leib, Brust, Kopf und Stechrüssel fast in einer geraden Linie stehen. Dadurch bekommt die ganze Haltung des Tieres etwas Feindliches, Aggressives.

Ebenso wie sich Männchen und Weibchen der Stechmücken äußerlich unterscheiden, ebenso unterscheiden sie sich in Bezug auf eine

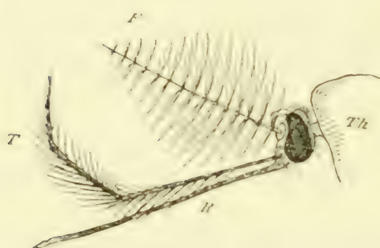
Fig. 17.



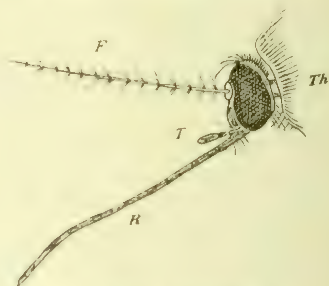
A. Anopheles maculipennis ♂.



B. Anopheles maculipennis ♀.



C. Culex pipiens ♂.



D. Culex pipiens ♀.

Die Figuren *B—D* sind nach lebenden Mücken gezeichnet; Figur *A* ist erst zwei Stunden nach dem Tode des Tieres angefertigt. Fühlerborsten haben daher schon Kadaverstellung angenommen. *R* = Rüssel, *T* = linker Taster, *F* = linker Fühler die beiden Antennenglieder der Männchen sind dem Beschauer zugekehrt und erscheinen daher stark verkürzt, *Th* = Thorax. Nach EYSELL.

wichtige Lebensgewohnheit. Es saugen nämlich nur die Weibchen Blut, die Männchen leben von vegetabilischer Nahrung. Die Weibchen können zwar auch, wie man das leicht an gefangenen Exemplaren beobachten kann, monatelang von vegetabilischer Nahrung (Früchten oder Zuckerwasser) leben, wenn sie aber ihre Eier zur Reife bringen sollen, so brauchen sie Blut. Das Geschäft des Blutsaugens besorgen die beiden verschiedenen Mücken-Gattungen in verschiedener Weise. Während z. B. der Culex wenig wählerisch ist und nicht nur an Menschen und Säugetieren, sondern

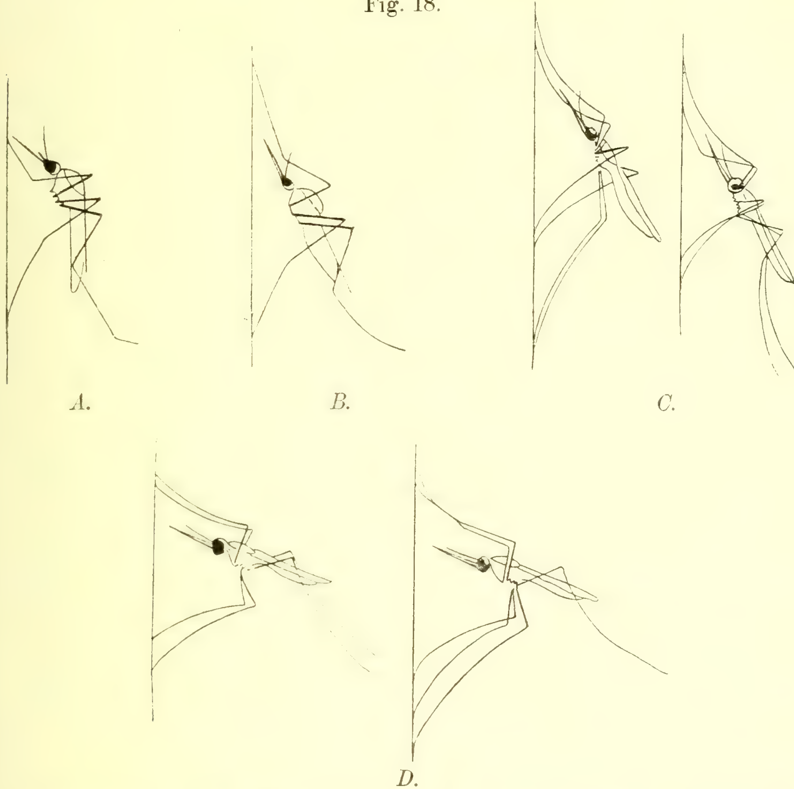
---

* Von dieser Regel sind bis jetzt erst 2 Ausnahmen bekannt worden: und zwar soll der Culex mimeticus wie ein Anopheles und der Anopheles Sinensis wie ein Culex sitzen. GILES, Some notes and queries on mosquitoes. The Indian Med. Gaz., 1900, p. 463.

**) Von WATERHOUSE zuerst bemerkt.

auch an Vögeln saugt und regelmäßig auch am Tage sticht, hält sich der Anopheles maculipennis, dessen Lebensgewohnheiten bis jetzt am eingehendsten studiert worden sind, am Tage meistens in seinen Schlupfwinkeln auf und verlässt sie erst bei Sonnenuntergang, um Blut zu saugen. Auch saugt er fast nie an Vögeln, sondern nur an Menschen und Säugetieren. Von anderen Anophelesarten z. B. vom A. funestus, der bis jetzt als die vorherrschende Art in Ost-, West- und Centralafrika gefunden wurde, wird berichtet, dass er auch am Tage Blut saugt. Dasselbe

Fig. 18.



A. Culex sitzend. (Nach Waterhouse.) *B.* Anopheles sitzend. (Nach Waterhouse.) In diesen beiden Figuren soll die verschiedenartige Stellung von Leib und Brust gegeneinander gezeigt werden.

C. Anopheles maculipennis } sitzend. (Nach Sambon.)
D. » pseudopictus }

beobachtete Ziemann[14] bei den Kameruner Anopheles. Für gewöhnlich halten sich die Anophelesarten während des Tages unter Gras und Laub oder in dunklen Zimmerecken versteckt. Im Freien sind sie nur da zu finden, wo sie vor Wind geschützt sind. An windigen Tagen kann man weite Strecken, die dem Winde ausgesetzt sind, selbst wenn sie mit hohem Gras oder Schilf bestanden sind, vergeblich nach Stechmücken absuchen, während man sie dicht daneben auf einer feuchten oder sumpfigen Stelle, die vor dem Winde geschützt ist, in Mengen findet.*)

*) In dieser Beziehung verhalten sich Culex und Anopheles ganz gleich.

Dies Verhalten erklärt die Beobachtung, die in Gegenden mit regelmäßig wehenden Winden gemacht worden ist, dass dicht neben gesunden Orten solche mit nie enden wollender Malaria liegen.

Ebenso wie den Wind, so scheuen die Anopheles auch den Regen. Ein schwerer Regen, der sie überrascht, schlägt sie gewöhnlich zu Boden und tötet sie. Trifft sie aber ein feiner Regen, so flüchten sie in die Häuser. Ich hatte Gelegenheit das vor 2 Jahren in meiner Wohnung zu beobachten. An warmen Sommerabenden fing ich gewöhnlich 1—3 Anopheles in meinem Zimmer. An zwei Abenden aber, an denen bald nach Sonnenuntergang kurz anhaltende feine Regen fielen, kamen 6 und 8 Anopheles in dasselbe Zimmer.

Diejenigen Anopheles nun, die in Wohnzimmer eingedrungen sind, setzen sich gern in dunkle Winkel. Mit Vorliebe sitzen sie zwischen Zimmerwand und Gardine und wenn man die Gardine schüttelt, so kommen sie zu Tage und tanzen an den Fensterscheiben auf und nieder, wo man sie leicht fangen kann. In unsauber gehaltenen Bauernhäusern findet man sie auf Spinnweben oder auf vom Herdfeuer geschwärzten Stellen. Da sie auf diesen Plätzen nur von Geübten und Wissenden entdeckt werden können, so kommt es häufig vor, dass sie von Anfängern, die nach ihnen suchen, übersehen werden und dass es dann heisst: in der und der Gegend, in der Malariafieber herrschen, giebt es keine Anopheles. Ebenso wie der Anopheles dunkle und schmutzige Winkel als Verstecke liebt, ebenso meidet er weiße gestrichene Flächen und so kommt es, dass man in den Tropen den Anopheles nur in einzelnen Exemplaren in den Europäerhäusern[2], in Mengen aber in den schmutzigen Hütten der Eingebornen findet. Nach den Beobachtungen der englischen Malariaexpedition scheint es, dass der Geruch der Eingeborenen den Anopheles anzieht. STEPHENS & CHRISTOPHERS[9] fanden nämlich in einem Zelt, in dem Europäer geschlafen hatten, nur ein oder zwei Anopheles. Als aber Eingeborene in demselben Zelte geschlafen hatten, wurden am 1. Morgen 19., am 2. Morgen schon 62 Anopheles darin gefunden. Darauf ließ man die Eingeborenen nicht mehr in dem Zelte schlafen und die Zahl der Anopheles nahm schnell ab. Ob der Anopheles bestimmte Standquartiere hat und wie weit er sich von ihnen entfernt, ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt, ist aber sehr wahrscheinlich. Man kann nur so viel sagen, dass der Anopheles sich mit Vorliebe in der Nähe menschlicher Wohnungen aufhält und sich nicht weit von ihnen entfernt, falls er die zur Eiablage nötigen Wassertümpel in der Nähe findet. AMBROSI & RIVA neigen durch ihre Beobachtungen, die sie in der Nähe von Reisfeldern machten, zu der Meinung, dass der Anopheles bis 5 km. weit fliegt*). ZIEMANN[14] giebt an, dass er in Kamerun nur einmal Anopheleslarven in einem 1400 m von menschlichen Wohnungen abgelegenen Tümpel fand und die Mitglieder der englischen Malariaexpedition berechnen die Weite des Anophelesfluges auf einen bis zwei Kilometer. GLEN LISTON[12] hingegen berichtet, dass er Anopheleslarven in Ost-Indien noch in Tümpeln fand, von denen die nächsten menschlichen Wohnungen 3 engl. Meilen ablagen. Umgekehrt nehmen die Mitglieder der engl. Nigeria-Expedition[13] an, dass die Flugweite der Anopheles in Nigeria nicht über 2—300 m hinaus geht.

---

*) GRASSI bemerkt dazu sehr richtig, dass diese Angabe nur unter der Annahme verwertet werden kann, dass innerhalb dieser 5 km sich keine Anophelesbrutstätten fanden.

Man hat auch Versuche angestellt, um die Flughöhe des Anopheles festzustellen. GRASSI kommt zu dem Ergebnis, dass der Anoph. maculip. höchstens 15 m hoch fliegt. Ich habe seiner Zeit in meiner Wohnung in Halensee bei Berlin, die im 3. Stock lag und sich etwa 20 m hoch über dem Erdboden befand, regelmäßig, wie bereits erwähnt, an jedem Sommerabend einzelne Anopheles gefangen, die zum Fenster hereingeflogen kamen. Ich kann also GRASSIS Angabe bestätigen. Ich beobachtete jedoch stets, dass die Anopheles noch über das etwa 30 m hohe Haus wegflogen und ich glaube daher, dass der Anopheles unter Umständen recht hoch fliegen kann.

Verschleppt werden können die Anopheles direkt auf ziemliche Entfernungen und in ziemlichen Mengen. So beobachtete GRASSI, als er mit dem Postwagen aus der Capaccioebene nach dem Dorfe Capaccio fuhr, dass während der ganzen, 2 Stunden dauernden Fahrt auf dem Dache des Wagens gegen 200 Anopheles saßen, von denen trotz der Erschütterungen während der Fahrt nur einzelne fortflogen. Sie gelangten alle mit nach Capaccio und dürften nach GRASSIS Ansicht in alle die verschiedenen Ortschaften eingewandert sein, in welchen der Wagen während der Dämmerung hielt. Ebenso können die Anopheles durch Heu- und Strohkarren verschleppt werden. Ja! es wurden Anopheles im Schnellzug Rom-Florenz gefangen.

Etappenweise kann der Anopheles natürlich noch viel weiter vordringen und große Höhen erreichen. So fand DANIELS[2] Anopheleslarven an der Ugandabahn (Britisch-Ost-Afrika) noch in einer Höhe von 1800 m.

Wo immer aber Anopheles gefunden wurden, überall flogen sie vorwiegend während der Dämmerung und drangen zu dieser Zeit in die menschlichen Wohnungen ein, um später an den Bewohnern Blut zu saugen und gewöhnlich so lange, bis sie ihre Mahlzeit verdaut hatten, dort zu bleiben.*) Befinden sich nun in unmittelbarer Nähe dieser Wohnungen kleine Tümpel oder Pfützen, so hat der Anopheles nicht weit zu fliegen, um seine Eier abzulegen und wird sich unter diesen Umständen in einem ganz bestimmten Kreis von Gebäuden halten.**) Denn es ist bewiesen, dass die Mückenweibchen — sowohl vom Culex als auch vom Anopheles — nach der Eiablage nicht zu Grunde gehen. Man kann bei gefangenen Exemplaren beobachten, dass sie wiederholt Eier legen. Allerdings kommt es auch vor, dass Weibchen nach der ersten Eiablage sterben. Das scheint namentlich der Fall zu sein mit denjenigen Weibchen, die nach ihrer Ueberwinterung Eier ablegen. Denn während die Männchen im Winter alle zu Grunde gehen, überwintern die be-

---

*) Längere Zeit halten sie sich in ein- und demselbem Raume nicht auf, denn man hat bis jetzt immer fast nur Zygoten und keine Sichelkeime in denjenigen Anopheles gefunden, die in Räumen gefangen wurden, in denen sich Malariakranke befanden. Anders verhält sich das natürlich mit Anopheles, die sich zum Ueberwintern eingerichtet haben. So berichten STEPHENS & CHRISTOPHERS[9], dass viele Anopheles, die während der Trockenzeit in den Negerhütten von Freetown gefangen wurden, Sichelkeime in ihren Speicheldrüsen hatten, so dass die Annahme gerechtfertigt schiene, dass die Sichelkeime überwintern könnten. Indes es ist immerhin möglich, dass die bei den überwinternden Anopheles gefundenen Sichelkeime Pseudonavicellen (vergl. S. 733) waren.

**) Nach GRASSI findet sich der Anopheles claviger viel häufiger in den Wohnungen als der A. bifurcatus, der sich vorwiegend im Walde, und der A. pseudopictus, der sich hauptsächlich in Schilf und Gesträuch in der Nähe von Sumpfwasser aufhält.

fruchteten Weibchen bei uns zu Lande in Wohnzimmern, in Kellern oder in Ställen, in den Tropen aber nach den Beobachtungen von STEPHENS & CHRISTOPHERS[9] in den Hütten der Eingeborenen. Sobald nun in gemäßigten Klimaten die ersten warmen Tage des Vorfrühlings kommen oder in tropischen Gegenden, die ausgesprochene Trocken und Regenzeiten haben, die ersten Regen fallen, schwärmen die Weibchen, die überwintert haben, aus, um Blut zu saugen. Denn sie können die befruchteten Eier nur zur Entwicklung bringen, wenn sie Blut gesogen haben und die reifen Eier nur ablegen, wenn sie das nötige Wasser dafür finden.

Während die beiden Gattungen Anopheles und Culex beim Ueberwintern sich gleich verhalten, treten die Unterschiede zwischen beiden bei der Eiablage sofort wieder hervor. Das Anophelesweibchen legt seine Eier einzeln nebeneinander ins Wasser. Das Culexweibchen legt aber einen Eierhaufen, der bei oberflächlicher Betrachtung dem Mäusedreck ähnelt. Indes wenn auch die Größe ungefähr stimmt, so ist die Form doch anders. Der Culexeihaufen gleicht einem kleinen Schiffchen von Art einer venetianischen Gondel.

Fig. 19. Anopheles-Eier. Stark vergr. Nach GRASSI.

Während sich das Anophelesweibchen mit Vorliebe — damit soll aber nicht etwa gesagt sein, dass man bei Gelegenheit Anopheleseier nicht auch in anderen Wasseransammlungen fände — kleine windgeschützte algenreiche Tümpel mit klarem Wasser zum Ablegen der Eier aussucht*), ist das Culexweibchen wenig wählerisch in Bezug auf seine Brutplätze und legt seine Eier sowohl in kleine Tümpel mit klaren Wasser, als auch in ziemlich schmutziges und faules Wasser, sowie in Wassertonnen oder alte Blechbüchsen, in denen etwas Wasser stehen geblieben ist. Eins aber haben beide Gattungen gemeinsam: sie wählen Tümpel, die nicht so bald austrocknen und möglichst kleine, geschützte Wasseransammlungen, die keinen Wellenschlag haben. Denn der Wellenschlag macht das Auskriechen des geflügelten Insekts unmöglich.

Nach 2 Tagen oder später, je nach den Wärmeverhältnissen, kriechen die jungen Larven aus den Eiern aus. Ebenso wie sich die Eier der beiden Gattungen Culex und Anopheles voneinander unterscheiden, ebenso unterscheiden sich auch die Larven voneinander. Die Culexlarve, die ein ziemlich langes Atemrohr besitzt, das etwa in einem Winkel von 45° von ihrem Körper absteht, muss sich, will sie dies Atmungsrohr an die Wasseroberfläche bringen, ungefähr in einem solchen Winkel gegen die Wasserfläche stellen. (Vergl. Fig. 21). Der Anopheleslarve fehlt das lange Atemrohr. Sie hat nur einen kleinen Ansatz davon und kann infolgedessen der Wasseroberfläche parallel liegen bleiben, wenn

* Auch in kleinen langsam fließenden Wasserläufen, selbst in Wasser, das bis zu 0,6% Salz enthält (STEPHENS & CHRISTOPHERS), kann man Anopheleslarven finden, während in den großen als Wasserbehälter eingerichteten Gruben, wie sie in der Lombardei und Istrien üblich sind, GRASSI niemals Anopheleslarven fand. (KERSCHBAUMER behauptet für Rovigno allerdings das Gegenteil.) In Tümpeln und Teichen, die vollständig mit Wasserlinsen bedeckt sind, können sich keine Mückenlarven entwickeln, weil sie durch diese grüne Decke von der Luft abgeschlossen werden. Welche Wasseransammlungen der Anopheles sich manchmal als Brutplatz aussucht, zeigt das nebenstehende Bild. Es fanden die Mitglieder der Nigeria-Malaria-Expedition am Strande von Old Calabar (West-Afrika) aufgeschleppte alte Kanoes, in denen sich Regenwasser gesammelt hatte. Dieses Wasser beherbergte Anopheleslarven.

sie atmen will. (Vergl. Fig. 22). Da sich nun die Larven mit Vorliebe an der Wasseroberfläche aufhalten, so sind sie durch die Stellung, die

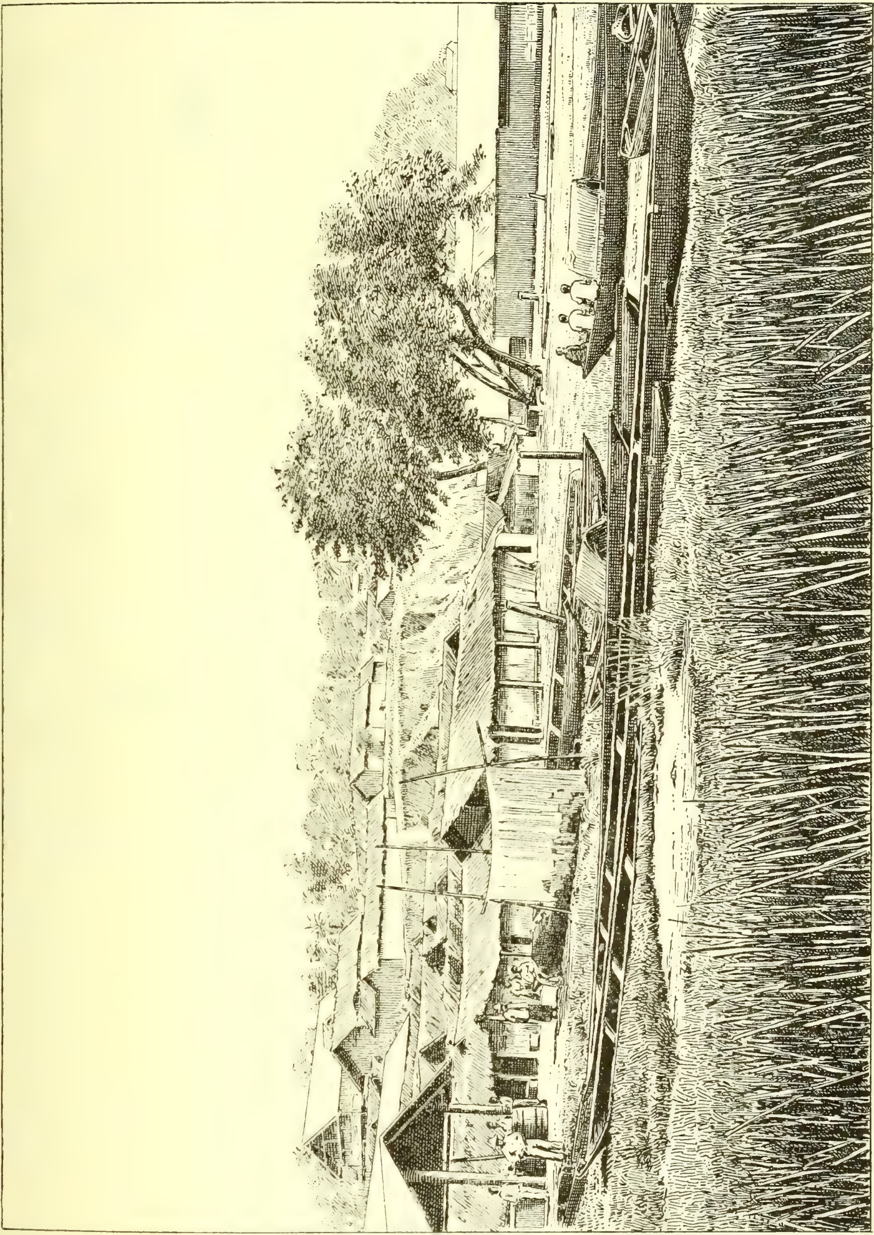


Fig. 20. Teil des Strandes von Old Calabar (West-Afrika). Nicht im Gebrauch befindliche Kanoes (Einbäume), mehr oder weniger mit Wasser gefüllt, in dem Anopheleslarven gefunden wurden. Rechts im Hintergrund eine europäische Faktorei, links die dicht daran gebauten Negerhütten.

sie gegen die Wasseroberfläche einnehmen, sofort zu unterscheiden. Außerdem sind die Culexlarven braun, die Anopheleslarven mehr grün.

Die Anopheleslarven*) brauchen unter natürlichen Verhältnissen zu ihrer Entwicklung bis zur Nymphe durchschnittlich 3 Wochen. Doch hängt die größere oder geringere Schnelligkeit ihres Wachstums von der Wärme und den Nahrungsverhältnissen ab. Das Nymphenstadium**) dauert nur wenige Tage, dann schlüpft das geflügelte Insekt aus.



Fig. 21. Culex-Larve in ihrer Stellung zur Wasseroberfläche (etwa 5mal vergrößert). Nach Sambon.



Fig. 22. Anopheleslarve in ihrer Stellung zur Wasseroberfläche (etwa 5mal vergrößert). Nach Sambon.

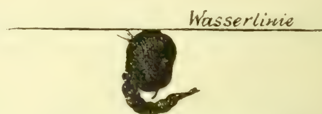


Fig. 23. Nymphe (Puppe)***) eines Culex pipiens (van der Wulp) in ihrer Stellung zur Wasseroberfläche (4mal vergrößert). Zettnowsche Aufnahme nach einem Präparat des Verf.

Daniels[2] giebt an, dass der A. funestus (Ostafrika) vom Ausschlüpfen aus dem Ei bis zum geflügelten Insekt 32 Tage braucht.

In Bezug auf die Anatomie der Stechmücken kann ich mich kurz fassen. Sie weist zwischen Culex und Anopheles keine nennenswerten Unterschiede auf. Für den Mediziner kommen außerdem nur die Speicheldrüsen und der Magen (Mitteldarm) als Sitz der Malaria-Parasiten in Betracht.

Der Magen wird bei den Stechmücken von den Zoologen als Teil des Darmes bezeichnet. Er entspricht dem erweiterten Teil des Mittel-



Fig. 24. Auskriechen der Mücken an der Wasseroberfläche. Nach Neveu-Lemaire.

darms, während der Vorderdarm aus Pharynx und Oesophagus (es), der hintere Darm aus Ileum (il), Kolon (col) und Mastdarm (ret) besteht. Zu bemerken ist noch, dass mit dem Oesophagus ein großer Saugmagen (suc. princ.) und zwei kleine Nebensaugmagen (suc. acc.) in Verbindung stehen, die das Aufsaugen des Blutes ermöglichen.

Die paarigen Speicheldrüsen liegen zum Teil im Hals, zum Teil im Prothorax, reichen aber in diesen nicht so weit hinein, wie der nebenstehende schematische Durchschnitt es andeutet. Jede einzelne Speichel-

* Galli-Valerio & Narbel[11] stellten fest, dass Anopheleslarven in eisbedeckten Sümpfen überwintern können.

**) Grassi berechnet für die Entwicklung des Anopheles (vom Ei bis zum geflügelten Insekt) 30 Tage, wenn die Temperatur zwischen 20° und 25° C. schwankt.

***) Die Anophelesnymphen unterscheiden sich von den Culexnymphen dadurch, dass ihr dorsaler Abdomenrand (Schwanz) einen einfachen, glatten Bogen bildet, während derjenige der Culexnymphe viele Vorsprünge hat (Grassi).

drüse besteht aus 3 Lappen oder Schläuchen: einem kürzeren Mittel- und zwei längeren Seitenlappen. Jeder dieser Lappen besitzt einen Ausführungsgang. Diese 3 Lappenausführungsgänge vereinigen sich zu

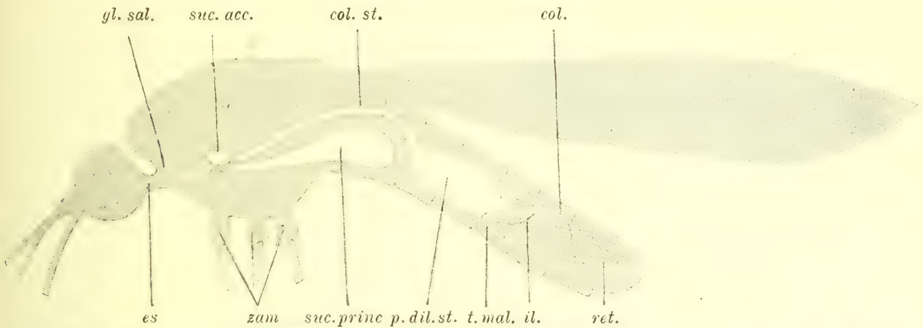


Fig. 25. Durchschnitt durch eine Mücke (Anopheles). *es* = Oesophagus, *gl. sal.* = Speicheldrüse, *suc. acc.* = Nebensaugmagen, *suc. princ.* = Saugmagen, *col. st.* = Magenhals, *p. dil. st.* = erweiterter Magenteil, *t. mal.* = Malpighische Schläuche, *il.* = Ileum, *ret.* = Rectum, *zam* = Beine. Nach GRASSI.

einem Drüsenausführungsgang und die Drüsenausführungsgänge der beiden Drüsen wiederum zu einem einzigen Speichelgang, der in den Pharynx mündet. (Vergl. Fig. 71).

Ueber einige praktisch wichtige Einzelheiten wird noch in dem Kapitel Technik gesprochen werden.

Litteratur.

[1] CHRISTOPHERS, The Anatomy and Histol. of the Adult Female Mosquito. Rep. to the Mal. Com. Royal Soc. IV. Series, 1901. — [2] DANIELS, Rep. to the Malar. Com. Royal. Soc. III. Series, 1900. — [3] EYSELL, Ueber das Vorkommen von Anoph. in Deutschland. Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg. 1901. — [4] FICALBI, Venti, spec. di Zanzare (Culicidae) italiane ect. Bull. Soc. Entom. Ital. An. 31, 1899. — [5] GILES, A handbook of gnats or mosquitoes, 1900. — [6] GRASSI, Die Malaria, 1901. — [7] NEVEU-LEMAIRE, Les Hèmatozoaires du Paludisme, 1901. — [8] SAMBON, Notes on the Life-History of Anoph. mac. (Meig.) Brit. Med. Journ. 1901, vol. I, p. 195. — [9] STEPHENS & CHRISTOPHERS, Rep. to the Mal. Com. Royal Society, Series I, p. 56. — [10] STRACHAN, Notes from Lagos, West-Africa. The Journ. of Trop. Med., 1899, p. 113. — [11] GALLI-VALERIO & NARBEL, Les lar v. d'Anoph. et de Culex en hiver. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, S. 898, 1901. — [12] GLEN LISTON, Distrib. of Anoph. in Ellichp. Cant. Ind. Med. Gaz., 1901, p. 129. — [13] Report of the Malaria-Exped. to Nigeria by Annett, Dutton, Everett, 1901. — [14] ZIEMANN, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 25. — [15] Ders., ebd., 1900, Nr. 47/48.

IV. Die Epidemiologie und die Malaria-Moskito-Lehre.

Bei der Besprechung der Epidemiologie will ich zunächst die epidemiologischen Hauptthatsachen, die bereits früher als richtig erkannt worden waren, zusammenstellen und dann die Schlüsse, die aus ihnen auf das Wesen, die Ursache und Uebertragungsweise der Malariafieber gezogen wurden, entwickeln. Wenn hierbei auf frühere Zeiten zurückgegriffen wird, so konnte diese Darstellung trotzdem nicht, wie man vielleicht erwarten könnte, unter dem Kapitel Historisches abgehandelt werden, weil der Kampf über die Berechtigung dieser Anschauungen, die naturgemäße theoretische Grundlagen haben, noch nicht zu Ende ist

und daher der Geschichte noch nicht angehört. Es wird sich dabei herausstellen, dass nicht alle Erscheinungen der Malariaepidemiologie durch die früheren Hypothesen in befriedigender Weise erklärt werden konnten.

Die Hauptaufgabe dieses Kapitels wird also sein, nachzuweisen, dass alle Thatsachen der Malariaepidemiologie durch die Lehre von der Uebertragung der Malariakeime durch die Stechmücke Anopheles in befriedigender Weise erklärt werden können. Gerade über diese Frage ist in letzter Zeit recht viel und von recht viel Autoren geschrieben worden, denen die nötigen Kenntnisse sowohl von den Lebensgewohnheiten der Mücken als auch von den Thatsachen der Malariaepidemiologie abgingen und die daher vorwiegend theoretisch gegen die neue Lehre vorgingen. Es sind in dieser Beziehung die sonderbarsten Schriftstücke zu Tage gefördert worden. Es hat keinen Zweck auf diese Arbeiten einzugehen. Ebensowenig würde es andererseits Zweck haben, Citate aus dem Altertum anzuführen, die beweisen sollen, dass schon die Römer eine Idee davon hatten, dass Stechmücken die Malaria übertragen könnten. Die Alten wussten in dieser Beziehung noch gar nichts. Der erste, der deutlich aussprach, dass Stechmücken an der Uebertragung der Malaria beteiligt sein könnten, war King (Vergl. S. 706).

Aber sehen wir uns zunächst die seit langer Zeit bekannten Hauptthatsachen der Malariaepidemiologie einmal näher an.

1. Malariafieber kommen nur in der heißen und gemäßigten Zone vor. In der kalten Zone fehlen sie. Schon Hirsch[6] hatte in seiner historisch-geographischen Pathologie darauf hingewiesen, dass die Malariafieber vom Aequator nach den Polarkreisen hin an Intensität und Extensität abnehmen und hatte die nördliche Grenze ihrer Ausdehnung zwischen die Isotheren von 15° und 16° C. verlegt. Aber auch in den Gegenden, in denen Malariafieber vorkommen, treten sie nicht gleichmäßig während des ganzen Jahres auf, sondern es wechseln fieberfreie und fieberreiche Perioden miteinander ab. Diese Perioden entsprechen je nach der geographischen Breite verschiedenen Jahreszeiten. So haben wir in unseren Breiten den Hauptanstieg der Malariafieber in den Monaten August und September (vergl. Wenzels Kurven), während er in Italien schon Ende Juni beginnt. Ueber dieses plötzliche massenhafte Auftreten von Malariafiebern in ganz bestimmten Monaten hatte bei uns in Deutschland der frühere Marine-Generalarzt Dr. Wenzel während des Hafenbaues von Wilhelmshaven epidemiologische Studien angestellt. Die von ihm 1871 veröffentlichte Schrift »Die Marschfieber« übertrifft an Genauigkeit und Gründlichkeit alle in neuerer Zeit über Malariaepidemiologie erschienenen Arbeiten. Wenzel[17] hatte Gelegenheit, in 1½ Jahren 5000 Malariafälle selber zu beobachten und verarbeitete das ganze in den Jahren 1858 bis 1869 über das Verhalten der Malariafieber im Jadegebiet gesammelte Material, das allein an Neuerkrankungen rund 19500 Fälle umfasste. Auf Grund seiner umfassenden Studien stellte er zunächst fest, dass eine mittlere Sommerwärme von 16° C. zur Entwicklung der Malariakeime nötig wäre.*)

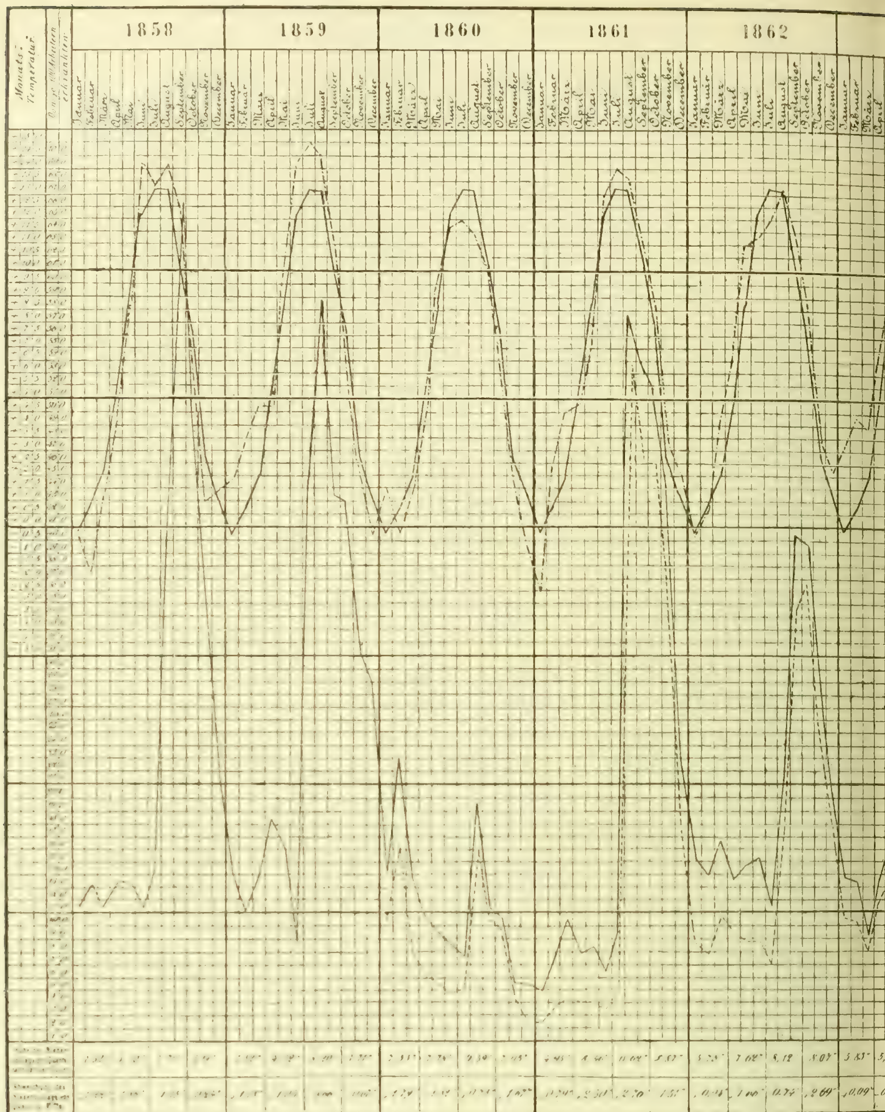
*) Wenzel berechnete, wie das damals üblich war, die mittlere Sommertemperatur, gab aber zugleich 5tägige Temperaturmittel an, so dass man die absoluten Wärmewerte, die man zur Beurteilung der epidemiologischen Thatsachen braucht, gut erkennen kann.

Curve des normalen Temperaturmittels in den einzelnen Monaten

Curve der durchschnittlichen Monatstemperatur, woran sich die Abweichungen vom Normalen ergeben

Curve der Gesammterkrankungen

Curve der Malariaerkrankungen



Gang der Malariaerkrank

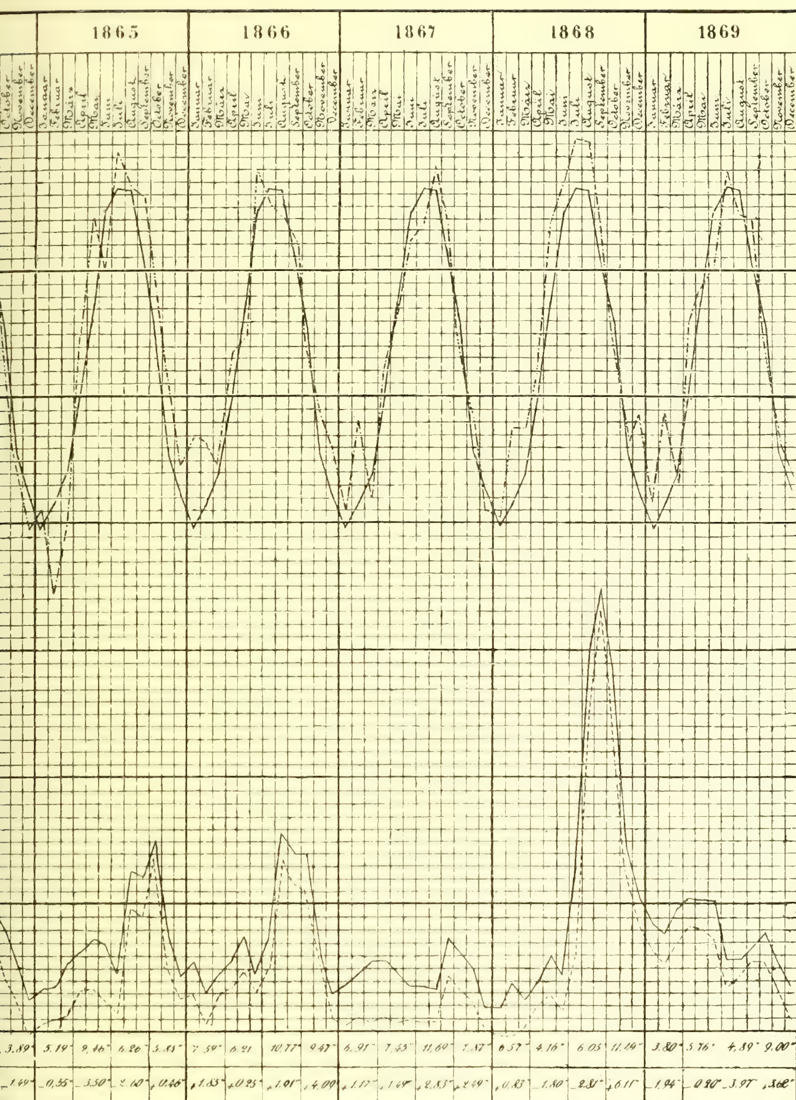
Zur Erklärung der vorstehenden Kurve lasse ich WENZELS eigene Worte folgen. »Neben diesem di der Epidemieen bedingenden Faktor (nach WENZELS Ansicht die Beschaffenheit des Bodens) ist ein a von Wichtigkeit. Die Temperatur erzeugt oder vermindert Epidemieen und ist vor allem für die Z Eintritts und die Form des an- und absteigenden Astes der epidemischen Kurven maßgebend.

Die epidemiereichen Jahre entsprechen denjenigen Sommern, wo die Temperatur entweder in alle in einzelnen Monaten das Wärmemittel mehr oder weniger bedeutend überschritten oder mindestens ze erreicht hat (1858, 1859, 1861, 1862, 1863 und 1868). Wo dagegen die Temperatur konstant unter dem W mittel geblieben ist (1860 und 1864), erfolgt keine Epidemie. Diese Gegensätze sind um so schlagender, a die Nachbarjahre von 1860 und 1864 beweisen, der Einfluss des Substrats*) noch immer mächtig genug

Es wird sofort in die Augen springen, dass die Größe der Temperaturabweichungen der Evolution der Fieberkurven nach einem bestimmten Maßstabe in den verschiedenen Jahren nicht entspricht. I bereits oben für die positiven Temperaturabweichungen bei Vergleichung der Jahre 1858 und 1868 nachge und zugleich der Grund angegeben worden (bis zu dem Jahre 1862 wurde hauptsächlich auf dem Außen land, später mehr binnenwärts auf weniger wasserreichem Boden gearbeitet), weshalb in den späteren des Hafenbaus dieselben Temperaturdifferenzen nicht mehr dieselbe Wirkung hervorbringen konnte früher. Jetzt kann hinzugefügt werden, dass etwas Aehnliches sich auch für die negativen Abweic der Jahre 1860 und 1864 herausstellt: Beide Jahre haben eine äußerst ähnliche tiefe Temperaturkurve; wohl übertrifft die Höhe der Fieberkurve des Jahres 1860 die von 1864 um fast das Doppelte. Wie wol nach ein bestimmtes und überall giltiges Maßstabsverhältnis sich nicht ergiebt, so existiert doch ganz ein Abhängigkeitsverhältnis, denn niemals blieb die Epidemie aus, wo nach der Höhe der Temperatur wartet werden konnte, und nie zeigte sie sich, wo nach dem Wärmestand sie sich nicht hätte zeigen

Man kann aber noch weiter gehen: es existieren sogar ganz bestimmte Temperaturverhältniss denen man im voraus bestimmen kann, in welchem Monat eine Epidemie ihren Beginn nehmen, und in w sie ihre Kulmination erreichen wird. Der Höhepunkt der Fieberkurven fällt 4mal auf den August, 6 den September und einmal auf den Oktober und zwar fällt er fast ausschließlich auf denje Monat, welcher dem Höhepunkte der Jahrestemperatur folgt. Ist derselbe im Juli, wie 18

*) WENZEL schrieb entsprechend den damaligen Anschauungen der Beschaffenheit des Bodens (S direkt einen ausschlaggebenden Einfluss zu und erklärte das Abnehmen der Malariamorbidität währ letzten 6 Jahre des Hafenbaus dadurch, dass die Erdarbeiten während dieser Zeit nicht mehr auf dem deichsland, das außerordentlich morastig war, sondern auf etwas weniger feuchtem Boden mehr lande ausgeführt wurden. In Wirklichkeit wurde das auffallende Zurückgehen der Malariafieber während der 6 Jahre des Hafenbaus hauptsächlich durch die energische Anwendung des Chinins bedingt.



n. Nach Wenzel.

olgt die Akme im August; ist er im August, wie 1858, 1862, 1863, 1867 und 1868, so folgt sie im

nen von dieser Regel bilden nur 1864, 1865 und 1866. Die Kurve von 1864 ist so niedrig, dass
ren Beweiskraft Einspruch erheben kann. — 1865 liefert sogar, statt die Regel zu bekämpfen, eine
erselben. Die Fieberkurve dieses Jahres erlitt nämlich nach einem starken Anlauf vom Juli zum
ner die Folge des Höhentemperaturstandes im Juli war, eine Knickung im September, als die
s August unter den Normalwert fiel; sie erhob sich jedoch im Oktober zu einer zweiten Kulmination,
ratur des September um fast 3° R. den Durchschnittsstand überschritt; so dass also die erste
ler absoluten Temperaturakme im Juli und die zweite der relativen im September entspricht. —
ildet nicht eigentlich eine Ausnahme, da der Höhepunkt der Jahrestemperatur auf den Juni fällt,
wohl den Beginn einer Erhebung einzuleiten, niemals aber eine Kulmination für den Juli zu be-
g. (Wenzel erklärte diese eigentümliche epidemiologische Erscheinung dadurch, dass er annahm,
visse Vorwärmung des Bodens durch ein bestimmtes Temperaturmaß für die Ausbrütung der
erforderlich schiene. In Wirklichkeit dürfte die eben angeführte paradoxe epidemiologische Er-
urch zu erklären sein, dass im Juni erst verhältnismäßig wenig Mücken bei uns vorhanden sind.)
nnach die Temperatur des Juni fallen lassen und die nächst höhere Temperatur-Kulmination als
en, welche im Juli eintritt, so erfolgt die Akme der Fieberkurven 1866 im August ganz regelmäßig.
tschiedener stellt sich das Gesetz, dass die Temperaturhöhe des Vormonats maßgebend für die
s folgenden ist, bei Untersuchung des Beginns der Sommererhebung — des Verlaufs derselben
Juli — heraus. Mit nie fehlender Regelmäßigkeit zeigt sich eine Erhebung der Fieberkurve vom
in denjenigen Jahren (1858, 1859, 1861, 1866 und 1868), wo die Temperatur des Juni ihren Mittel-
.) überschreitet; eine Absenkung dagegen in denjenigen Jahren (1860, 1862, 1863, 1864, 1865, 1867
die Temperatur des Juni unter jenen Mittelwert fällt oder ihn gerade nur erreicht. 1867 erfolgte
i zum August noch eine weitere Absenkung, da auch die Temperatur des Juli unter jenem Mittel
und die Steigung begann erst vom August zum September, nachdem der August das Mittel über-
e. Es deutet*) somit alles mit Sicherheit darauf hin, dass die Aktion des
Moments in demjenigen Monat, welcher den Krankheitserscheinungen vorher
t werden muss und das soeben aus den beiden Beobachtungsreihen gewonnene
t um so zuverlässiger, als der ansteigende Ast und die Spitze der Sommer-
n ganz ausschließlich aus Neuerkrankungen (vergl. Fig. 27) bestehen, und somit
nd rein das Bild der Malariagenese gewähren«.

Verf. hervorgehoben.

Er fand aber nicht nur dies, sondern er erkannte auch schon, dass der Anstieg der sommerlichen Malariakurve immer in einem Abstand von 20—25 Tagen einem entsprechenden Anstieg der Temperaturkurve nachfolgte und dass bei auffallend hoher nur 20, bei niedriger Außentemperatur aber 25 Tage vergingen, bis der Anstieg der Malariakurve begann. Da er nun ganz richtig 12—14 Tage auf die Inkubationszeit rechnete, so nahm er an, dass die Entwicklung der Malariakeime 6—11 Tage in Anspruch nähme. Damit traf er, wie wir gesehen haben, beinahe genau die Wahrheit.

Diese ausgezeichnete Arbeit, die also nachwies, dass die Zunahme der Malariafieber nicht nur von der Wärme überhaupt, sondern in ganz bestimmter Weise von der Wärme abhängig ist, ist leider viel zu wenig bekannt geworden.

2. Die Malariafieber treten mit Vorliebe an niedrigen, sumpfigen Küsten und Flussufern auf. Indes, man hat sie auch auf scheinbar völlig dürrem, wasserlosem Boden z. B. im Karstgebiet beobachtet. Aber sobald man erst näher untersuchte, fand man auch in diesen Gegenden kleine versteckt liegende Wasseransammlungen.

Wie notwendig ein gewisser Grad von Feuchtigkeit für die Entwicklung der Malariafieber ist, lehrt uns der Umstand, dass selbst da, wo wir zwar stets die genügende Wärme zur Entwicklung der Malariaparasiten aber ausgesprochene Regen- und Trockenzeiten haben, nämlich in den Tropen, die höchste Malariamorbidität der höchsten Regenhöhe in Abstand von etwa einem Monat nachfolgt.

3. Die Ansteckung erfolgt viel öfter während der Nacht als am Tage. Man glaubte früher auch gefunden zu haben, dass die nächtliche Ansteckung im Freien sehr viel leichter als in Häusern erfolgte und in tiefer gelegenen Ebenen sehr viel eher als auf angrenzenden Höhenzügen. So wandern die italienischen Feldarbeiter, die in der malariadurchseuchten Ebene von Paestum zu arbeiten haben, mit Sonnenuntergang nach den nächsten Höhenzügen, um einer Ansteckung zu entgehen (Grassi).

4. Die Malariafieber sind von jeher weit mehr eine Krankheit des offenen Landes als der Städte gewesen. Diese Erfahrung ist in allen Weltgegenden bestätigt worden. Sowohl die Pioniere der Civilisation in Nordamerika als auch in Indien haben diese Erfahrung gemacht und wo noch bis vor kurzem in den Tropen eine neue Kolonie gegründet wurde, hat sich diese Erfahrung wiederum bestätigt[12].

5. Bodenumwühlungen in größerem Maßstabe haben stets Malariaerkrankungen in großer Anzahl zur Folge gehabt. Ich brauche nur an das klassische Beispiel von Wilhelmshaven zu erinnern. Aehnliche Erfahrungen machte Werner in Südrussland bei Bahnbauten und Ross[11] sowie die Mitglieder der englischen Malariaexpedition berichten darüber in gleicher Weise aus der Umgebung von Freetown. Ebenso wusste man, dass Leute, die durch ihren Beruf gezwungen sind, häufig kleine Erdarbeiten zu verrichten, wie z. B. Gärtner, leichter an Malariafiebern erkrankten als andere Leute.

6. Auf der anderer Seite sah man aber, dass Besatzungen von Schiffen, die genügend weit von einer Malariaküste verankert waren, gesund blieben, selbst wenn an Land die Malariafieber in der ärgsten Weise hausten. Ich erinnere nur an das Beispiel von der französischen Expedition gegen Madagaskar (1895). Die französischen Truppen an Land erlitten ganz außerordentliche Verluste durch Malariafieber. Von manchen

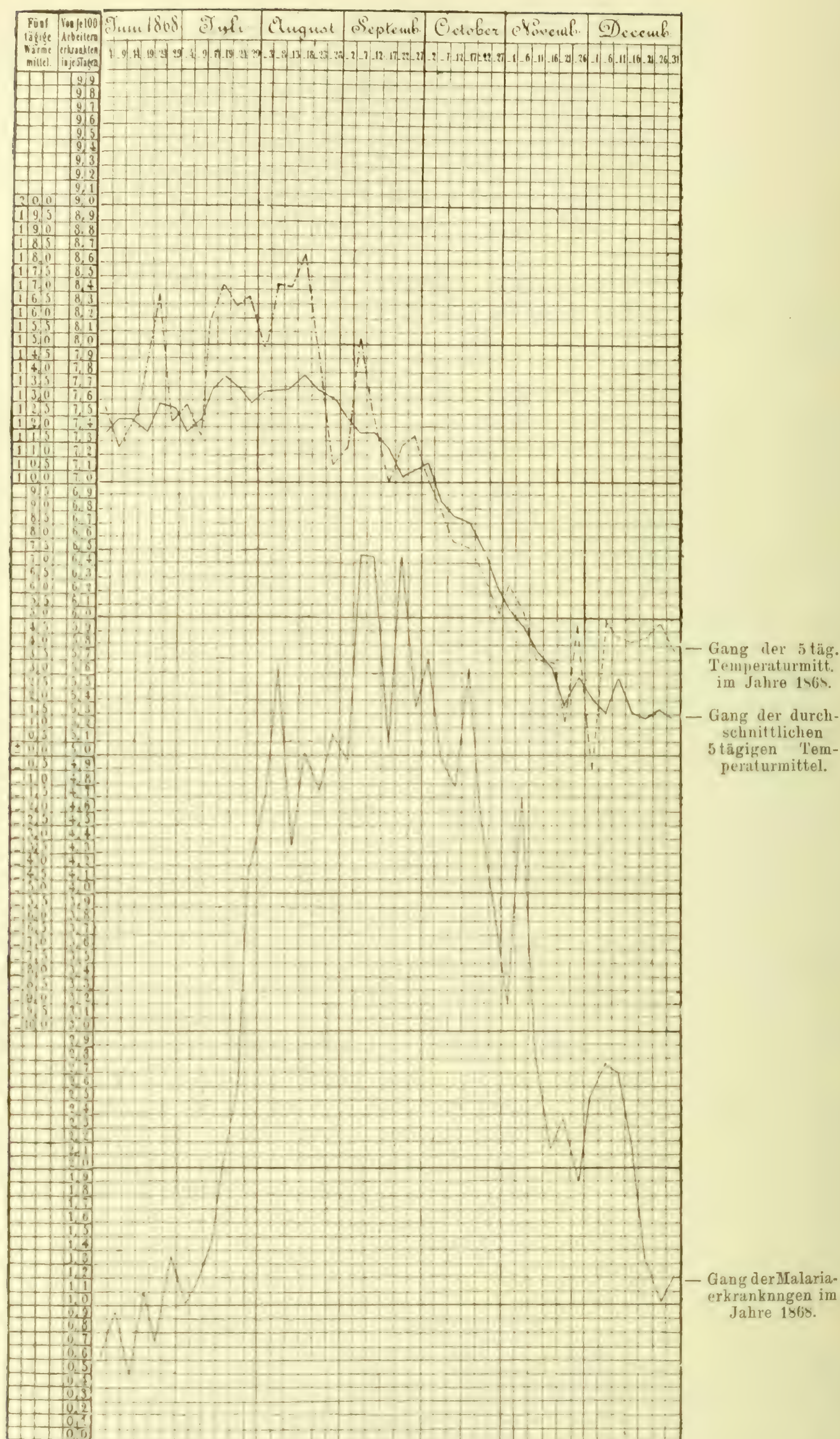


Fig. 26. Abhängigkeit des Ganges der epidemiologischen Malariafieberkurve von den 5tägigen Temperaturmitteln. Nach WENZEL.

Compagnieen erkrankten bis zu 50 %. Auf den 1500 m von Land verankerten Kriegsschiffen wurden nur einzelne Leute befallen.

7. In den nordwestdeutschen Marschen ist früher wiederholt die Beobachtung gemacht worden, dass sich die Malariafieber an ganz bestimmte Häuser und Höfe hielten und dass deren Bewohner fort und fort an Malariafieber litten.

Das sind im großen und ganzen die Thatsachen, die aus der Malariaepidemiologie als allgemein bekannt hervorzuheben sind. Es erscheint daher ganz natürlich, dass auf Grund solcher Beobachtungen sich ganz bestimmte Anschauungen über das Wesen der Malariafieber entwickelten. Den Sitz der Malariakeime, die man sich seit der Mitte des 19. Jahrhunderts in Gestalt von Mikroorganismen, oder unter der Form eines Ferments in den Körper eindringend, vorstellte, verlegte man in den Erdboden. Für diese Annahmen sprach zunächst die nicht zu leugnende Thatsache, dass nach Erdumwühlungen stets Malariafieber in geradezu epidemischer Weise aufgetreten waren. Auch das Verschontwerden der Seeleute, solange diese an Bord ihrer Schiffe blieben und die Schiffe genügend weit von einer Malariaküste verankert waren, stimmte recht gut mit dieser Ansicht. Nun kam aber die zweite schwieriger zu beantwortende Frage: wie kommen diese Keime aus dem Erdboden heraus und in den menschlichen Organismus hinein. Hier teilten sich bereits die Meinungen. Die einen, und diese befanden sich in der Mehrzahl, nahmen an, die Uebertragung geschehe durch die Luft, die anderen behaupteten, die Malariakeime würden durch Wassergenuss übertragen.

Wenzel hatte zwar schon 1871 darauf hingewiesen, dass die Marschbewohner des Jadegebietes dauernd das Wasser aus den die Marsch durchziehenden Gräben tränken, dass die Gebildeten in Wilhelmshaven sich dieses Wassers enthielten und doch beide an Malariafiebern erkrankten. Auch wäre trotz Anlage eines artesischen Brunnens, der täglich 10000 Quart gutes Trinkwasser für die Hafenarbeiter lieferte, unter diesen noch eine heftige Malariaepidemie (1868) ausgebrochen und umgekehrt wäre eine solche 1865 in der Marsch nicht entstanden, obwohl die Leute infolge der großen Dürre auf faulendes Grabenwasser angewiesen gewesen wären. Die Wassertheorie könnte also nicht richtig sein. Denn es wäre bei der Häufigkeit des Genusses faulenden Wassers nicht anzunehmen, dass der ursächliche Zusammenhang, wenn die Malariainfektion auf diesem Wege häufig oder vorwaltend vermittelt würde, der Beobachtung entgangen sein könnte. Voraussichtlich würde er wenigstens an vereinzelten Beispielen konstatiert worden sein. »Gleichwohl ist für den ganzen 12jährigen Zeitraum, über welchen die Berichterstattung sich verbreitet, kein einziger Fall erwähnt worden, bei welchem mit Wahrscheinlichkeit die Infektion als mit dem Trinkwasser erfolgt anzusehen wäre (Wenzel).« Indes er drang mit seiner Ansicht nicht durch und Celli wiederholte den Wasserversorgungsversuch 14 Jahre später im kleinen aber vollständiger, um nachzuweisen, dass die Malariakeime nicht durch Wasser übertragen werden könnten. Er ließ nämlich Leute in malariafreien Gegenden täglich 6—8 Liter Sumpfwasser trinken, das aus berüchtigten Malariagegenden stammte. Alle diese Leute blieben gesund. Darauf versorgte er andererseits Leute in Malariagegenden mit gutem Trinkwasser aus gesunden Gegenden. Diese Leute erkrankten doch an Malaria. Daraus schloss er, dass das Wasser mit der Uebertragung der Malaria nichts zu thun hätte. Sambon, Rees

& Low, die sich zum Studium der Malaria bei Ostia aufhielten (1900) und sich entsprechend unseren jetzigen Anschauungen gegen Malaria schützten, tranken während ihres Aufenthaltes in dieser Malariagegend ungekochtes Sumpfwasser. Sie erkrankten danach wohl an Durchfällen, nicht aber an Malaria. Trotz dieser beweisenden Experimente hat noch im Jahre 1900, also in einer Zeit, in welcher die Richtigkeit der Malaria-Moskito-Theorie bereits bewiesen war, ein englischer Arzt, Rogers[101], der seine Untersuchungen in der Nähe von Kalkutta machte und feststellte, dass die Eingeborenen, die in ihren Ansiedlungen eine gute

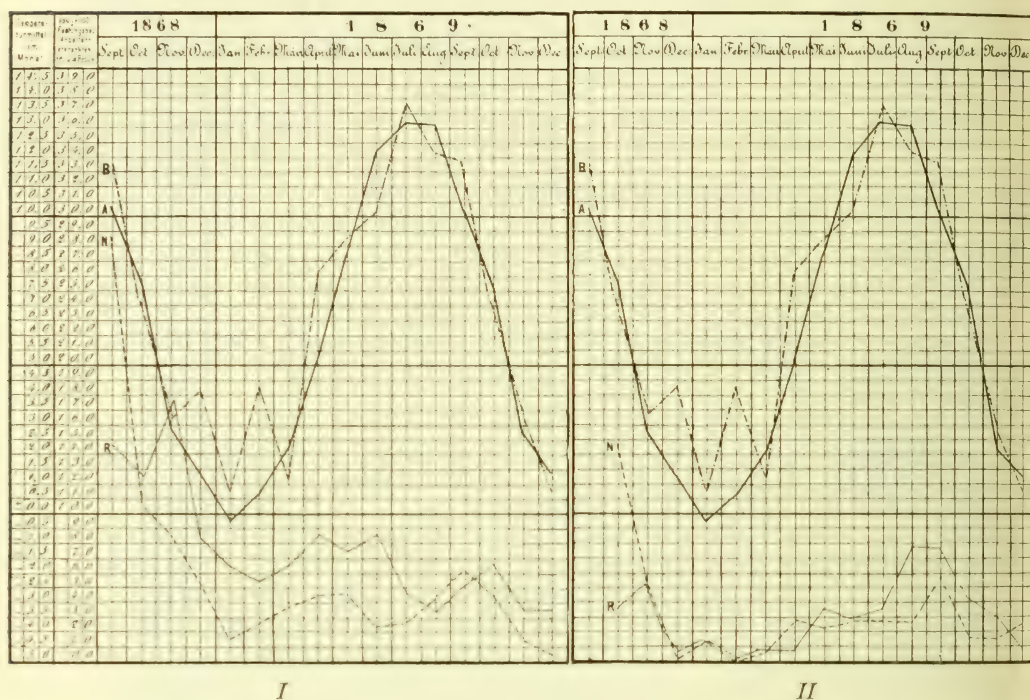


Fig. 27a. Vergleichende Kurven der Neuerkrankungen und Rezidive der Malariakrankheiten. *I* bei den Festungsbauarbeitern; *II* bei dem Militär. Nach Wenzel. Die Temperaturen sind in Reaumur-Graden angegeben.) — A Kurve des normalen Temperaturmittels in den einzelnen Monaten. B Kurve der durchschnittlichen Monatstemperatur, woran sich die Abweichungen vom Normalen ergeben. N Kurve der Neuerkrankungen. R Kurve der Rezidiven.

Wasserversorgung hatten, viel weniger an Milzschwellungen litten, als diejenigen, die einer solchen entbehrten, daraufhin behauptet, dass die Malaria doch durch schlechtes Wasser übertragen würde. Er sah nämlich jeden Menschen, der eine geschwollene Milz hatte, für malariakrank an. Blutuntersuchungen, die diese seine Behauptung bestätigen könnten, hat er nicht gemacht.

Die Theorie der Uebertragung der Malariakeime durch Wasser hatte also manches Unwahrscheinliche an sich und war nicht gerade eben glänzend gestützt. Sie war nur aufgestellt worden, weil die Haupttheorie, nach der die Uebertragung der Malariakeime durch die Luft

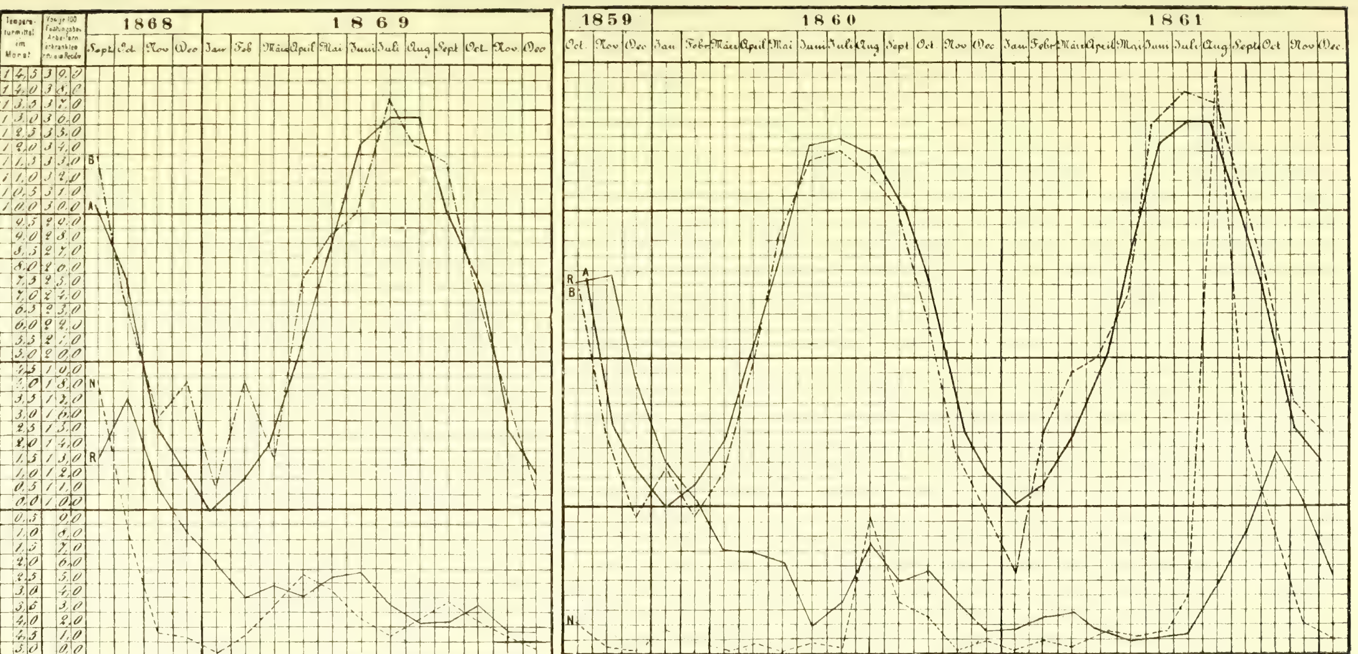


Fig. 27 b. Vergleichende Kurven der Neuerkrankungen und Rezidive der Malariakrankheiten. *III* und *IV* bei den Hafenarbeitern. Nach Wenzel. (Die Temperaturen sind in Reaumur-Graden angegeben.) — A Kurve des normalen Temperaturmittels in den einzelnen Monaten. B Kurve der durchschnittlichen Monatstemperatur, woran sich die Abweichungen vom Normalen ergeben. N Kurve der Neuerkrankungen. R Kurve der Rezidiven.

erfolgte, auch nicht alle Thatsachen der Malariaepidemiologie befriedigend erklären konnte.

Denn bei dieser Ansicht war es viel schwieriger zu erklären, auf welchem Wege die Malariakeime den Erdboden verließen, in die Luft und dann in den Körper gelangten. Da man aber beobachtet hatte, dass sich über feuchten und sumpfigen Gegenden, in denen die Malaria herrschte, allabendlich Nebel bildeten, die gleichsam dem Erdboden zu entsteigen schienen, so glaubte man, dass diese scheinbaren Bodenausdünstungen, die man als Miasma bezeichnete, die Malariakeime mit in die Höhe nähmen und in die Luft brächten. Hiermit schien zugleich die Beobachtung erklärt zu werden, dass die Ansteckung mit Malaria viel öfter während der Nacht als während des Tages stattfindet. Man hatte aber vergessen, Versuche über Bewegungen der Bodenluft anzustellen. Der einzige, der meines Wissens in dieser Beziehung Untersuchungen gemacht hat, ist SCHELLONG[12] gewesen, und der fand das Gegenteil von dem, was stillschweigend angenommen worden war. Er fand nämlich, dass gegen Abend und in der Nacht eine gegen den Boden gerichtete Luftströmung bestand. Diese Beobachtung hat indes keine Beachtung gefunden. Auch konnte man die bequeme Luft-Boden-Theorie durch keine bessere ersetzen. Erklärte sich doch das Freibleiben der Seeleute durch die obigen Annahmen ganz einfach, ebenso wie die Thatsache, dass Bodenumwühlungen von Malariafiebern gefolgt waren. Denn das Umbrechen des Bodens musste ja die Keime direkt an die atmosphärische Luft bringen.

WENZEL führt als stützendes Moment für die Uebertragung der Malaria durch die Luft Beispiele von Säuglingen aus den ersten Lebenswochen und Monaten an, die, obwohl sie von ihren gesunden Müttern durch die Brust genährt wurden, doch an Malariafiebern, ja sogar an Kachexie erkrankten. Er schließt daraus, dass demnach wohl die Luft, niemals aber das Wasser der Träger der Malariakeime sein könnte.

Indes die Thatsache der Hausepidemieen passte nicht in den Rahmen der Luft-Boden-Theorie. Auch manche Einzelbeobachtung ließ sich mit Hilfe der Luft-Boden-Theorie nicht so recht erklären und so kam es denn, dass eine dritte Theorie, die Malaria-Moskito-Theorie, allmählich Anhänger fand. Aber erst infolge der epochemachenden Entdeckung von ROSS konnte sie aus einer Hypothese zu einer Lehre gemacht werden.

Durch diese Lehre erscheint die Malariaepidemiologie heute in allen ihren Hauptzügen geklärt und es hält nicht schwer, die oben angeführten epidemiologischen Thatsachen durch die neue Lehre von der Uebertragung der Malariaparasiten durch Mücken in befriedigender Weise zu erklären. Das soll nun im folgenden geschehen.

1. Die Malariafieber werden nur in der heißen und in der gemäßigten Zone beobachtet: je wärmer das Land, desto ausgebreiteter und schwerer die Malariafieber.

Die menschlichen Malariaparasiten können sich in der Stechmücke Anopheles nur bei bestimmten Wärmegraden entwickeln. Fällt die Temperatur unter ein gewisses Maß (vergl. S. 734), so hört diese Entwicklung auf. Bei einer Wärme, die zwischen 25 und 30° C. schwankt, finden wir schon 8—10 Tage nach dem Saugen von Malariablut Sichelkeime in den Speicheldrüsen des Anopheles, fällt die Temperatur und schwankt sie vorübergehend zwischen 12 und 20° C., so wird die Entwicklung unregelmäßig und stark verzögert. Die Sichelkeime treten erst nach 21 Tagen in

den Speicheldrüsen auf. Sinkt die umgebende Temperatur aber andauernd noch weiter, so hört die Entwicklung der Malariaparasiten im Anopheles überhaupt auf und damit die Malariafieber, während vorübergehend recht niedrige Temperaturen (bis 9°) vertragen werden, vorausgesetzt, dass die Entwicklung der Malariaparasiten in der Mücke bereits eingeleitet war und die niedrigen Temperaturen nicht lange anhalten, sondern von höheren abgelöst werden. Diese Thatsachen erklären also, weshalb die Malariafieber in kalten Ländern fehlen und in heißen Erdstrichen so weit verbreitet sind. Zu gleicher Zeit wird durch diese Thatsachen er-

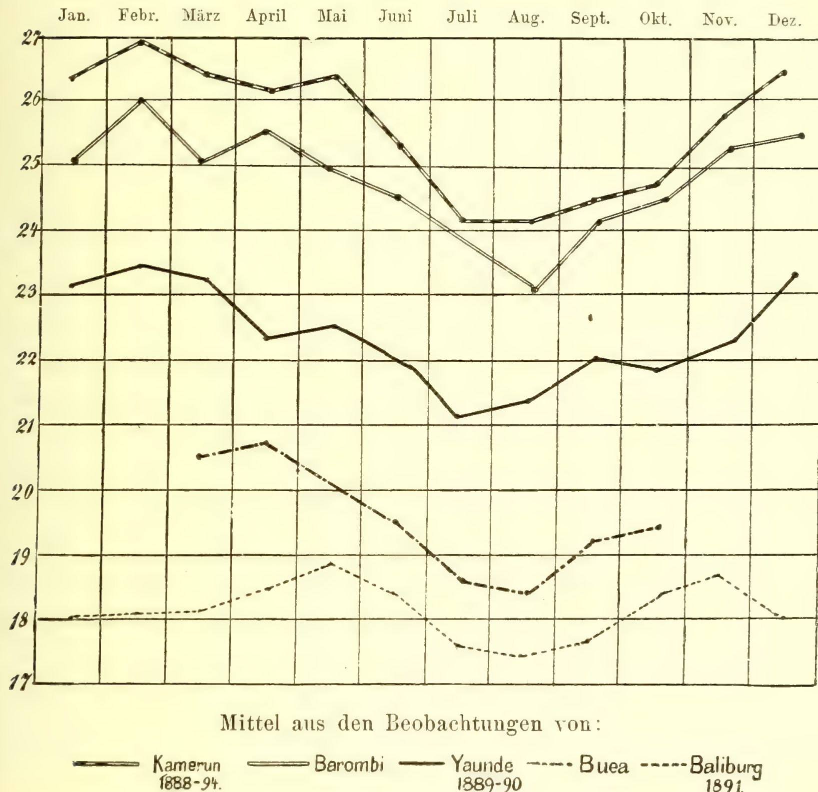


Fig. 28. Temperaturschwankungen im Laufe des Jahres im Kamerungebiet. Nach F. Plehn.

klärt, weshalb die Malariafieber in der gemäßigten Zone und in den Subtropen vorwiegend im Hochsommer auftreten, in manchen Jahren fast fehlen (bei kühlen Sommern) und dann wieder mit großer Heftigkeit (in heißen Sommern) einsetzen können (vergl. Wenzels Kurve). Aus einem anderen Grunde aber erscheint die Morbidität der Malariafieber in den Tropen von den Regenzeiten abhängig. Hier kommt die Luftwärme nicht allein in Betracht, wenn sie auch während der sogenannten heißen Zeit höher als in der sogenannten kühlen Zeit ist. Denn die nötige Wärme zur Entwicklung der Malariaparasiten im Anopheles ist auch in der sogenannten kühlen Jahreszeit vorhanden. Wir können das aus

der nebenstehenden Kurve ersehen. In Kamerun z. B. schwanken die mittleren Temperaturen des heißesten und kältesten Monats höchstens um 3° C. d. h. zwischen 24 und 27° C. Danach müssten also in Kamerun die Malariafieber gleichmäßig über das ganze Jahr verteilt sein. Das ist aber, wie die zweite Kurve zeigt, durchaus nicht der Fall. Es ist vielmehr auch in Kamerun eine Fieberzeit vorhanden. Ebenso verhält es sich in dem wegen seiner Fieber berüchtigten Lagos. Der Grund für diese Erscheinung wird unter Nr. 2 erläutert werden.

Wärme und Feuchtigkeit bestimmen nun in irgend einer Gegend wohl die Höhe der Malariaepidemieen nicht aber deren Charakter. Diesen bestimmt ein anderer Umstand. Es kommt nämlich darauf an,

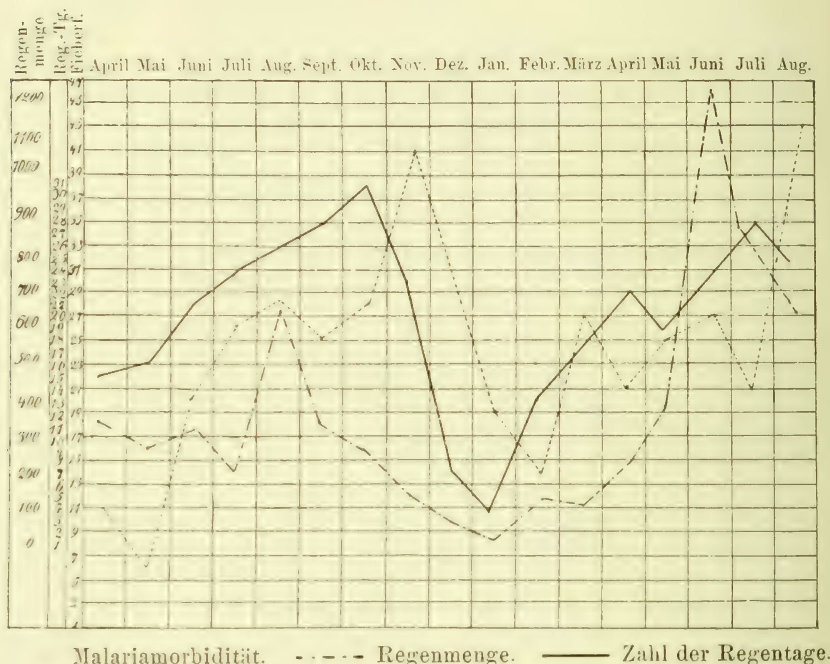


Fig. 29. Beziehungen zwischen Regenmenge und Malariamorbidität in Kamerun. Nach F. Plehn.

welche Art von Malariaparasiten vorwiegend in einer bestimmten Gegend gefunden wird. Diese letztere Thatsache erklärt uns, warum z. B. die ganze afrikanische Westküste von Senegambien bis Mossamedes ein so bösartiger Fieberherd ist. Nach den Untersuchungen von F. Plehn[10], Ziemann[18, 19], Christophers & Stephens[14–16] herrscht dort das Tropenfieber derart vor, dass unter 100 Malariafiebern 95 Tropenfieber und mehr gefunden werden, während an der Zanzibarküste nach den Untersuchungen von R. Koch das Verhältnis des Tropenfiebers zum intermittierenden sich etwa wie 7:1 stellt. Die Zanzibar küste ist zwar auch eine Fieberküste *κατ᾽ ἐξοχήν* aber doch bei weitem nicht so schlimm als die westafrikanische.

2. Die Malariafieber treten mit Vorliebe in feuchten Niederungen auf. Früher sagte man, die Malariakeime brauchten Feuchtigkeit zu ihrer Ent-

wicklung. Jetzt wissen wir, dass die Mückenlarven Wasser zu ihrer Entwicklung brauchen. Also nur da, wo es Wasser giebt, können sich Mücken und durch diese Malariafieber entwickeln. Das tritt namentlich deutlich in den Tropen hervor. Denn an den tropischen Küstenstrichen sind die Sommer- und Wintertemperaturen, wie oben gesagt, nur wenig voneinander verschieden. Die Jahreszeiten sind aber in bestimmten Tropengegenden durch Feuchtigkeit und Trockenheit unterschieden. Während der regenreichen Zeit bilden sich genügend Wassertümpel, die dem Anopheles als Brutplätze dienen. Dass die Malariafieber aber in den Tropen

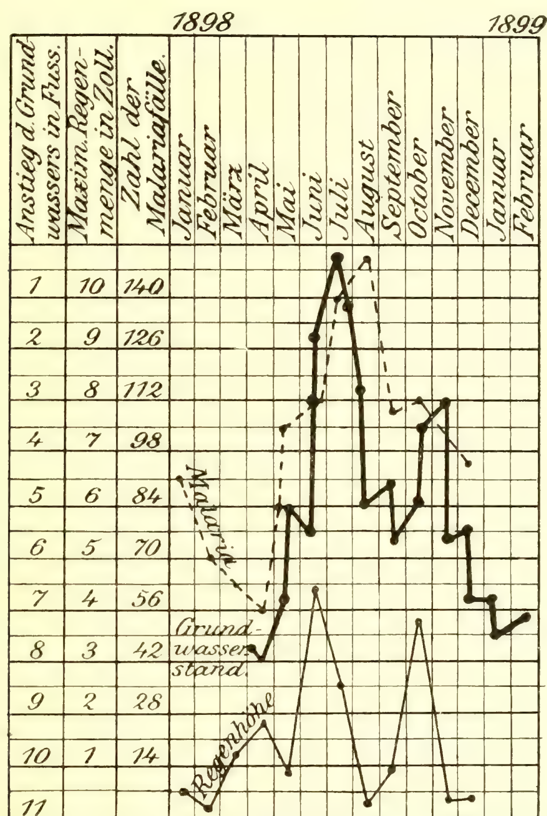


Fig. 30. Beziehungen zwischen Malariamorbidität, Grundwasserstand und Regenhöhe in Lagos. Nach STRACHAN.

erst nach 4—8 Wochen und noch später nach der größten Regenhöhe auftreten, hat seinen Grund darin, dass die Anopheles etwa 4 Wochen zu ihrer Entwicklung brauchen und dass dann im Durchschnitt noch weitere 3 Wochen vergehen müssen, bis etwa aufgenommene Malariakeime im Anopheles entwickelt und beim infizierten Menschen die Inkubationszeit abgelaufen ist. So kommt es, dass die Hauptmalariamorbidität auf die sogenannte Uebergangszeit zwischen Regen- und Trockenzeit fällt und gerade diese Zeit von jeher so sehr in tropischen Malariaändern gefürchtet war.

Um zu beweisen, dass es thatsächlich der Mangel an geeigneten Brutplätzen ist, der den Anopheles hindert, während der trockenen Jahreszeit in den Tropen seine Eier abzulegen, machten Stephens & Christophers[14] während der Trockenzeit in Freetown folgenden Versuch. Sie legten eine Reihe von kleinen Wassertümpeln künstlich an. Die eine Hälfte blieb offen, die andere wurde durch Drahtgaze bedeckt. In den offenen Tümpeln fanden sich bereits nach wenigen Tagen Anopheleslarven. Aus diesem Versuch geht also hervor, dass auch in der Trockenzeit befruchtete Anophelesweibchen vorhanden waren, die ihre Eier nur wegen Wassermangels nicht ablegen konnten.

Sehr anschaulich schildert W. Glen Liston[8] das allmähliche Zunehmen und die Verteilung der Anopheles in den Baracken des Ellichpur Cantonment nach dem Aufhören der starken Regen, sowie das allmähliche Seltnerwerden und schließliche fast vollständige Verschwinden der Anopheles nach dem Austrocknen der während der Regenzeit gebildeten kleinen Wasseransammlungen.

3. Die Ansteckung mit Malaria erfolgt viel leichter in der Nacht als am Tage.

Früher hieß es, die nächtlicherweile aus dem Erdboden aufsteigenden Miasmen vermitteln die Ansteckung. Jetzt wissen wir, dass die Uebertragung durch den Anopheles erfolgt, der vorwiegend ein Nachttier ist d. h. ein Tier, das mit Vorliebe erst von Sonnenuntergang ab fliegt und Blut saugt. Die einzelnen Anophelesarten verhalten sich in dieser Beziehung allerdings verschieden. Einige von den tropischen Arten, z. B. der Anopheles funestus fliegen und stechen auch bei Tage (Daniels). Indes hier muss ausdrücklich bemerkt werden, dass die vorwiegende Ansteckung des Nachts nicht etwa nur im Freien, sondern in vielen Fällen auch unter Dach und Fach geschieht. In den Tropen ist es dabei durchaus nicht gleichgiltig, ob man seine Nachtruhe in einem Europäerhause oder in einer Negerhütte hält. Ueber diesen Punkt wird noch eingehender unter Nr. 7 gehandelt werden.

4. Die Malariafieber sind viel mehr eine Krankheit des offenen Landes als der Städte. Früher suchte man diese epidemiologische Thatsache dadurch zu erklären, dass man sagte, in den Städten hat der Erdboden eine schützende Decke erhalten, die den Keimen nicht mehr den Durchbruch gestattet. Jetzt können wir sagen: in den Städten fehlen dem Anopheles die nötigen Brutplätze, die er im offenen Lande in genügender Anzahl findet.

5. Die Malariafieber treten in epidemischer Weise auf, wenn der Boden in größerem Maßstabe umgebrochen wird.

Früher sagte man: durch das Umwühlen des Bodens wird den Malariakeimen eher Gelegenheit gegeben in die Luft und damit in die Lungen überzugehen. Jetzt wissen wir, dass die bei Erdarbeiten entstehenden kleinen Pfützen massenhaft Brutplätze für den Anopheles abgeben und dass die bei solchen Erdarbeiten zahlreichen, dicht zusammengedrängt lebenden Leute sich gegenseitig anstecken.

6. Schiffsbesatzungen haben, je nachdem sie näher oder weiter ab von einer Malariaküste liegen, mehr oder weniger unter Malariafiebern zu leiden und erkranken außerdem im allgemeinen sehr viel seltener als die Landbewohner, vorausgesetzt dass sie an Bord bleiben.

Die Erklärung dieser Thatsache war auch mit Hilfe der früheren Anschauungen leicht. Man nahm eben die mysteriösen Miasmen und

sonstigen Bodenausdünstungen zu Hilfe, denen wohl die an Land Wohnenden direkt ausgesetzt waren, nicht aber die Schiffsbesatzungen an Bord. Je weiter ab ein Schiff lag, desto weniger intensiv war natürlich das Miasma, das es erreichte.

Jetzt wissen wir, dass Schiffsbesatzungen, solange als sie an Bord bleiben, deshalb so sehr viel seltener an Malaria erkranken als die Leute an Land, weil der Anopheles nicht weit fliegt und Schiffe, die über die Flugweite des Anopheles hinaus vor einer Malariaküste verankert sind, werden daher malariafrei bleiben. Wie weit ein Schiff im gegebenen Falle von einer Malariaküste verankert werden muss, damit seine Besatzung fieberfrei bleibt, lässt sich im allgemeinen nicht bestimmen. Es kommen da lokale Verhältnisse in Betracht. So berichtet z. B. Gaskell[20], dass auf der Rhede von Montevideo ein 3 Seemeilen von der Küste entfernt verankertes Schiff von Mücken umschwärmt war. Er konnte allerdings nicht feststellen, ob es Culex oder Anopheles waren. Jones[20] fand an Bord eines Schiffes, das $1^1/_2$ Seemeilen vom Land im Yangtsekiang lag, Anopheles, die zweifellos durch den Wind in ihrem Flug unterstützt worden waren. Ein ander Mal aber schwärmten die Anopheles um das Schiff, ohne dass es von Land her geweht hätte oder mit diesem irgend welche Verbindung unterhalten worden wäre. Malariafieber traten aber an Bord nicht auf. Die an Bord gelangten Anopheles waren also nicht infiziert gewesen. Die Mitglieder der Nigeria-Expedition[1] beobachteten, dass Anopheles, die in den westafrikanischen Oelflüssen an Bord gelangt waren, sich 10 Tage lang im Schiffe hielten. Die Autoren sind der Ansicht, dass sich durch diese Beobachtung die in manchen Fällen so auffallend lange Inkubationszeit bei Malariafiebern erklären lasse und auch weitere Uebertragungen, wenn zugleich mit den Anopheles infizierte Negerkinder an Bord kommen.

7. Es wurde häufig in den norddeutschen Marschen beobachtet, dass die Malariafieber an ganz bestimmten Häusern und Häusergruppen hafteten. Die beiden alten Theorieen konnten diese Thatsachen nicht erklären, denn die Bewohner derart verseuchter Häuser oder Häusergruppen atmeten dieselbe Luft und tranken dasselbe Wasser wie ihre Nachbarn, die frei von Malariafiebern blieben. Solche Thatsachen*) waren den Theoretikern unangenehm und wurden daher unterdrückt. Erst in neuester Zeit sind solche Beobachtungen wieder veröffentlicht und anerkannt worden, weil wir sie jetzt durch die Malaria-Moskito-Lehre befriedigend erklären können.

Da der Anopheles von dem Platze, wo er Blut gesogen hat, nur so weit fliegt, bis er eine zur Eierablage passende Wasseransammlung findet, so wird er sich auf die Dauer in oder in der Nähe von ganz bestimmten Häusern oder Häusergruppen aufhalten, sobald sich in der unmittelbaren Nähe die nötigen Pfützen oder Wassergräben finden. Ist er aber einmal infiziert, so kann er leicht in kürzester Zeit die Malariaparasiten auf verschiedene Menschen übertragen.

Die Malaria-Moskito-Lehre erklärt also die einzelnen Thatsachen der Malariaepidemiologie befriedigend. Es sind aber gegen die Malaria-Moskito-Lehre verschiedene Einwände erhoben worden, die scheinbar auf sicheren Beobachtungen beruhen und die

*) Dose[1] berichtet z. B. über Hausepidemieen in der Marsch.

beweisen sollen, dass eine Uebertragung der Malariaparasiten durch Mücken nicht möglich ist. Diese scheinbar sicheren Beobachtungen haben sich aber alle mehr oder weniger als falsch oder unvollkommen erwiesen.

1. Es wurde behauptet, es gäbe Fiebergegenden der schlimmsten Art z. B. Kamerun, wo niemals Stechmücken in entsprechender Menge gefunden worden wären. Als man erst die Lebensgewohnheiten und damit die Verstecke der Stechmücken näher kennen lernte, gelang es auch in Kamerun nicht nur die nötigen Anopheles, sondern auch mit Malariaparasiten infizierte Anopheles zu finden (Ziemann[18, 19]). Ja! in anderen Fiebergegenden z. B. Lagos stellte Strachan[13] fest, dass fast ausschließlich der Anopheles vorkam und nur wenige Culexarten daneben. Das gleiche berichtet Daniels[3] aus Britisch-Zentral-Afrika.

2. Es ist der Einwand erhoben worden, dass die Malaria noch nie von einem Ort zum andern nachweisbar eingeschleppt worden wäre und das müsste doch öfter der Fall sein, falls die Malariaparasiten durch den Anopheles übertragen würden. In der That liegen gerade in dieser Beziehung nur wenig glaubwürdige Angaben vor. Denn die von einzelnen älteren Autoren beschriebenen Fälle von Verschleppung der Malariafieber nach weit entfernten Orten durch die Vermittelung von Erde oder Pflanzen, die aus Malariagegenden stammten, lassen auch andere Deutungen zu, oder sind von vornherein abzulehnen, wenn man nicht annehmen will, dass zugleich mit diesen Gegenständen infizierte Anopheles verschleppt wurden. Das einzige mir bekannte Beispiel, das zeigt, dass die Malariafieber auch im großen Stil eingeschleppt werden können, ist dasjenige der Inseln Mauritius und Réunion. Diese Inseln waren bis zum Jahre 1865 resp. 1869 frei von Malariafiebern. Die Krankheit wurde angeblich durch das indische Emigrantenschiff »Spunky«, das Malariakranke an Bord hatte, eingeschleppt. In neuester Zeit hat Abbott*) berichtet, dass überall da in Massachusetts, wo Italiener während der letzten 10 Jahre eingewandert wären, Malariafieber herrschen und Krumpholz[7] ist der Meinung, dass die kleinen, zum Teil schon wieder verschwundenen Malariaherde in ungarischen und österreichischen Garnisonen, in denen vor 1866 italienische Regimenter gestanden haben, eben diesen Regimentern zuzuschreiben wären.

Dass Einschleppung von Malariafiebern nicht öfters im großen Stil beobachtet wird, hat seinen Grund darin, dass derjenige oder diejenigen, die die Malaria einschleppen sollen, genügend entwicklungsfähige Gameten im Blute haben müssen. Aber auch wenn entwicklungsfähige Gameten im Blute eines Malariakranken vorhanden sind, findet die Uebertragung auf den Anopheles, selbst unter günstigen Verhältnissen, nicht immer sofort statt. Das zeigen so recht die Versuche, die Daniels[3] in Britisch-Zentral-Afrika anstellte. Er ließ zunächst 4 Anoph. funest.**) an einem Kranken, der Halbmonde in geringer Zahl in seinem Blute hatte, saugen. Es wurde nur ein Anopheles infiziert. Später wiederholte er den Versuch an einem Kranken, der mehr Halbmonde aufwies, d. h. etwa 5—6 in jedem Präparat. Aber auch jetzt zeigten sich von den Anopheles,

*) Citiert nach Krumpholz[7].

**) Dabei entwickeln sich die menschlichen Malariaparasiten sehr viel leichter im Anoph. funestus als in dem, gleichfalls in Afrika vorkommenden, Anoph. costalis.

die	1 mal	gesogen	hatten,	nur	26	%	infiziert.
»	2 »	»	»	»	46	»	
»	3 »	»	»	»	62	»	
»	4 »	»	»	»	66,6	»	

Die Temperatur, in welcher diese Versuche angestellt wurden, schwankte zwischen 21—29° C.

Wenn man nun ferner in Betracht zieht, dass heutzutage fast alle malariakranken Europäer mit Chinin behandelt werden und dass das Chinin die Malariaparasiten aus dem peripherischen Blute vertreibt, so könnte in den Tropen eine Verschleppung der Malaria nur durch eine Einwanderung zahlreicher an Malaria erkrankter und nicht behandelter Eingeborener stattfinden.

Nun kommt aber auch noch hinzu, dass sich bis jetzt niemand die Mühe genommen hat, der Einschleppung der Malaria im kleinen nachzugehen. Daher kommt es, dass wir über diese Verhältnisse bis jetzt so gut wie gar nichts wissen und dass nur das eine in die Augen fallende Beispiel der Inseln Mauritius und Réunion bekannt geworden ist. Wenn erst die Aufmerksamkeit auf die Einschleppung der Malaria im kleinen gerichtet sein wird, werden wir mehr in dieser Hinsicht erfahren und es wird voraussichtlich gezeigt werden, dass die Einschleppung der Malariafieber viel häufiger vorkommt, als man bis jetzt angenommen hat.

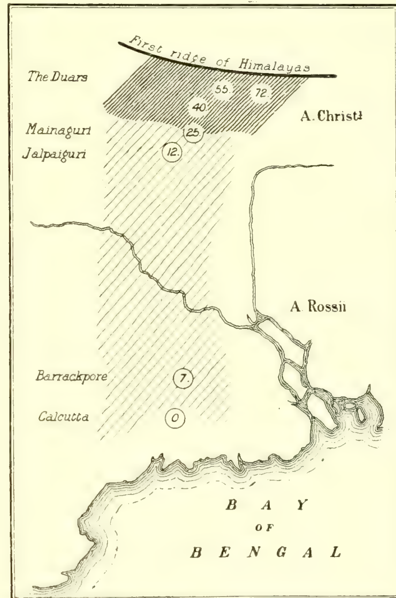


Fig. 31. Verteilung des Anopheles Rossii und des A. Christophersi in Bengalen und der Prozentsatz malariainfizierter Kinder daselbst. Nach Stephens & Christophers.

Weiterhin ist in Betracht zu ziehen, dass nach den letzten Untersuchungen von Stephens & Christophers [16a] nicht alle Anophelesarten gleichmäßig für die Entwicklung der Malariaparasiten geeignet sind. Sie stellten fest, dass z. B. der Anopheles Rossii, der sich in der nächsten Umgebung von Kalkutta und in Niederbengalen fast ausschließlich findet, die Malariaparasiten fast gar nicht weiterentwickelt. Dementsprechend fanden sie auch in diesen Gegenden nur 0—12 % malariainfizierte Individuen (Kinder), obgleich dieser Anopheles in der obengenannten Gegend geradezu massenhaft vorkam. Am Fuße des Himalaya aber, in den Duars, fanden sie den Anopheles Christophersi zwar nur spärlich, aber dieser erwies sich als ein sehr guter Fortentwickler der Malariaparasiten. Die Anzahl der malariainfizierten Individuen (ebenfalls Kinder) stieg hier auf 40% und 72 %. Wird also ein infektionsfähiger Malariafall in eine Gegend eingeschleppt, in der sich eine Anophelesart findet, die die Malariaparasiten gut weiterentwickelt, so wird eine Verbreitung der Malariaparasiten sehr viel eher stattfinden, als in einer Gegend, in der eine Anophelesart lebt, die die Malariaparasiten weniger gut fortentwickelt.

3. Ebenso sehr wie das Fehlen von Beobachtungen über direkte Einschleppung von Malariafiebern gegen die Mücken als Zwischenwirte spräche, ebenso sehr spräche auch der Umstand, dass Leute, die früher nie malariakrank gewesen wären, sich aber längere Zeit in unbewohnten Wildnissen aufgehalten hätten, und dort an Malariafieber erkrankt wären, gegen eine solche Uebertragungsweise. Denn in solchen Gegenden könnte es ja doch nur nichtinfizierte Anopheles geben. Früher erkrankte Personen könnten ja natürlich in unbewohnten Wildnissen Rückfälle bekommen: aber es wären auch Neuerkrankungen in solchen Gegenden beobachtet worden.

Demgegenüber ist zunächst zu bemerken, dass bis jetzt kein einziges Mal wissenschaftlich einwandfrei festgestellt worden ist, dass ein Mensch, der nicht malariainfiziert war, in einer unbewohnten Wildnis mit Malaria infiziert wurde. Es geht diesem Einwand nicht besser als den anderen. Oberflächliche Beobachtungen haben zu bestimmten Behauptungen geführt, die scheinbar so oft bestätigt worden sind, dass sich bis jetzt niemand die Mühe genommen hat, sie nachzuprüfen; zumal sie nach den früher herrschenden Anschauungen als selbstverständlich erschienen.

Wie wenig aber an der eben angeführten Behauptung ist, zeigen die Beobachtungen, die die Mitglieder der englischen Malaria-Expedition Christophers & Stephens[14] in einem unbewohnten von Sümpfen und kleinen Flüssen durchzogenen Buschland im Hinterland von Freetown machten. Sie trafen dort mit europäischen Ingenieuren zusammen, die damit beschäftigt waren, über einen der kleinen Flüsse eine Eisenbahnbrücke zu bauen. Die Ingenieure litten alle an Malariafiebern und führten ihre Erkrankungen auf die Arbeiten an den sumpfigen Flußufern zurück. Denn ihr Wohnhaus befand sich auf einer Bodenerhebung im trockenen Buschland. Christophers & Stephens untersuchten zunächst die sumpfigen Flußufer auf das Vorhandensein von Anopheles. Trotz aller Mühe gelang es ihnen nicht am Flussufer mehr als einzelne Anopheles-Exemplare zu fangen und diese beherbergten keine Malariaparasiten. Sie fanden aber mehr Anopheles in dem vom Flusse etwa 1 km entfernten und trocken gelegenen Wohnhaus der Europäer. Allerdings war auch hier die Anzahl der gefangenen Anopheles nicht groß. Wohl aber fanden sich die Tiere nicht nur massenhaft in den nahegelegenen Hütten der eingeborenen Diener und Arbeiter, sondern die dort gefundenen Anopheles waren auch noch zu 5—20% mit Malariaparasiten infiziert. Umgekehrt giebt Daniels[3] an, dass er in einem Hause, in dem ein malariakranker Europäer wohnte, der zahlreiche Halbmonde in seinem Blute hatte, 101 Anopheles untersuchte, ohne dass er einen einzigen infiziert gefunden hätte.

Dieses Beispiel zeigt also schlagend, dass die Europäer nicht, wie sie entsprechend der landläufigen Ansicht glaubten, an den sumpfigen Flussufern im unbewohnten Buschland, sondern in ihrem trocken gelegenen Hause infiziert worden waren und zwar durch Anopheles, die aus den in unmittelbarer Nähe gelegenen Hütten der Eingeborenen stammten. Nun hat aber R. Koch gefunden, dass in den berüchtigten Malariagegenden Neu-Guineas die Kinder der Eingeborenen bis zu 100% mit Malariaparasiten infiziert sind und Stephens, Christophers und Daniels haben dies Infiziertsein der eingeborenen Kinder für die Malariagegenden Afrikas bestätigt. Der Schluss ist also nicht schwer zu ziehen, dass die in den Hütten der Eingeborenen infiziert gefundenen Anopheles sich ganz

überwiegend an den malariakranken Kindern der Eingeborenen infizieren und dass also **in den Tropen die Hauptinfektionsquellen für den Europäer die Eingeborenen und deren Kinder sind.**

Von wie einschneidender Bedeutung diese Thatsache für die Hygiene der Malaria ist, wird in Kapitel VI ausgeführt werden.

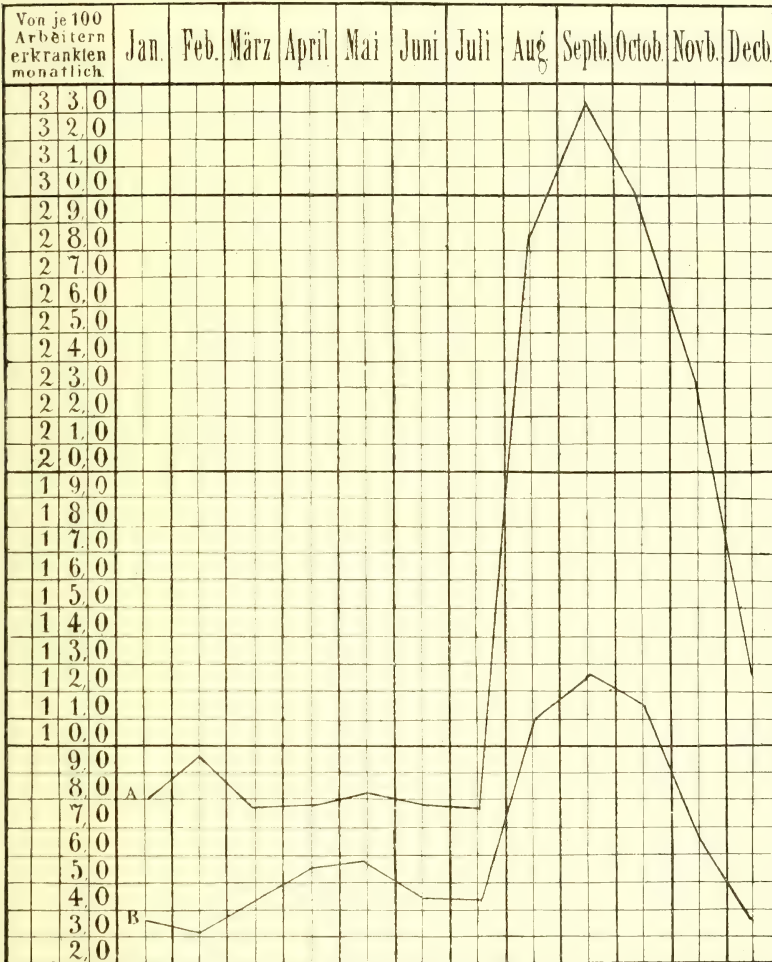


Fig. 32. Durchschnittlicher Zugang an Marschfiebern in den einzelnen Monaten in Wilhelmshaven. A während der ersten, B während der zweiten 6 Jahre des Hafenbaus. (Nach WENZEL.)

4. Eine Beobachtung aber schien geeignet zu sein, die Ansicht, dass die Uebertragung der Malariaparasiten lediglich durch den Anopheles vermittelt wird, zu erschüttern. In den nördlichen Kulturländern ist nämlich während der letzten 30 Jahre ein auffallendes Zurückgehen der Malariafieber festgestellt worden. Dabei sind die lokalen Verhältnisse — nehmen wir als Beispiel wieder die nordwestdeutschen Marschen — der betreffenden Länder dieselben geblieben. Das Land ist noch ebenso wie vor 30 Jahren von Wassergräben durchzogen und weist überall

zahlreiche sumpfige Strecken auf. Hauptsächlich aber ist der Anopheles maculipennis noch ebenso verbreitet wie früher und doch sind die Malariafieber fast ausgerottet. Ich sage »ausgerottet«. Denn von selber sind sie nicht verschwunden. Der Kampf gegen sie ist allerdings nicht von vornherein mit der Absicht des Ausrottens geführt worden. Derjenige Vorgang aber, dem wir das allmähliche Zurückgehen der Malariafieber in den genannten Gegenden verdanken, ist bis jetzt noch gar nicht zur Sprache gekommen.

Es ist die allgemeinere und richtigere Anwendung des Chinins, der wir die Vernichtung der Malariafieber verdanken.

Seitdem das Chinin wesentlich billiger geworden war und daher entsprechend weitere Verbreitung fand und mehr Aerzte sich in der Marsch niederließen, wurden die einzelnen Fieberfälle auch besser und namentlich energischer behandelt. Die Folge davon war, dass die Malariaparasiten im Menschen vernichtet wurden. Die weitere Folge war, dass der genau so wie früher vorhandene Anopheles sich überhaupt nicht mehr oder doch nur noch in ganz seltenen Fällen anstecken und die Krankheit verbreiten konnte.

Aber auch gegen dieses einleuchtende Argument sind Einwendungen gemacht worden. So sieht z. B. Celli[21] in dem Umstand, dass in dem Alpenthal Sondrio, wo die Bauern »sich das Chinin büchsenweise kaufen und, ohne den Arzt zu konsultieren, nehmen«, andauernd Malariafieber vorkommen, einen Beweis dafür, dass die Malariafieber nicht mit Chinin ausgerottet werden können. Solange man allerdings den Bauern die Chinintherapie selbst überlässt, wird mit Chinin nicht viel ausgerichtet werden, selbst wenn man den Leuten gutes Chinin verkauft und nicht etwa Chinin, das zu 80 % mit Stärke verfälscht ist, wie es nach Norths[9] Angaben in der Umgebung von Rom geschah.

5. Noch ist ein Einwurf zu erwähnen, der gegen die Malaria-Moskito-Lehre gemacht worden ist und der scheinbar zu Recht besteht. Es kommen nämlich auch im Winter und Frühjahr Malariaerkrankungen vor zu einer Zeit, in der von Mücken nichts wahrzunehmen ist. Verschiedene Autoren haben daher an der Hand von epidemiologischen Malariakurven Front gegen die Malaria-Moskito-Lehre gemacht. Diese Malariakurven leiden aber alle an dem Fehler, dass in ihnen Neuerkrankungen und Rückfälle nicht voneinander getrennt sind. Sie sind also nicht beweiskräftig. Das hatte schon Wenzel in seiner ausgezeichneten Arbeit ausgesprochen und daher Kurven gegeben, in denen er die Neuerkrankungen von den Gesamterkrankungen schied. Aber obgleich er alle Malariaerkrankungen, die innerhalb des ersten halben Jahres nach einer Neuerkrankung auftraten, als Rückfälle ansah und Brunner[17] sogar alle innerhalb eines Jahres nach der Neuerkrankung auftretenden Malariafieber zu den Rückfällen rechnete, so blieben doch, wie die obenstehenden Kurven (S. 755) zeigen, immer noch eine Reihe von Neuerkrankungen im Winter und Frühjahr übrig, deren Zustandekommen sich Wenzel nicht in befriedigender Weise erklären konnte, während die Italiener die leichten Frühjahrsfieber, bis R. Koch seine Malariastudien in Italien begann, einfach ohne weitere Erklärung als Neuerkrankungen angesehen hatten.

Wie sind nun die vereinzelten im Winter und Frühjahr vorkommenden Neuerkrankungen zu erklären?

Die eine Erklärung könnte heißen: Die Sichelkeime überwintern in den Speicheldrüsen einzelner Anophelesweibchen und diese bewirken

die Infektion im Vorfrühling, wenn sie nach der Ueberwinterung zum ersten Male wieder fliegen, um Blut zu saugen. Der Anopheles fliegt bei uns in Mitteldeutschland zwar bereits an warmen Februartagen und sticht dann auch gelegentlich. Es bleibt aber noch zu beweisen, dass die Sichelkeime in den Speicheldrüsen des Anophelesweibchens überwintern können.

Eine andere Erklärung hat R. Koch gegeben. Er sagt, wir schaffen uns im Winter ein künstliches Klima. In den Marschgegenden wird von den Bauern stark geheizt und der Anopheles, der sich mit Vorliebe in den hochgelegenen Zimmerecken oder an der Zimmerdecke zur Ueberwinterung niederlässt, findet dort eine genügend hohe Temperatur, um die Malariaparasiten, mit denen er sich an irgend einem Hausbewohner infiziert hat, weiterzuentwickeln. Sticht er dann gelegentlich einmal, so infiziert er aber auch zur Winterszeit. Diese Idee hat kürzlich auch Czygan[2] ausgesprochen.

Immunität.

Auch die Frage der größeren und geringeren Immunität gegen die Malariafieber lässt sich jetzt leicht und ungezwungen erklären. Es war von jeher bekannt, dass die Küstenneger eine sehr geringe Empfänglichkeit gegen Malariafieber besitzen. Sie erkranken wohl an Malariafiebern, aber erstens selten und zweitens leicht. Umgekehrt glaubte man bei den Europäern gefunden zu haben, dass ein einmaliges Ueberstehen von Malariafieber zu weiteren Erkrankungen disponiere und dass daher eine Immunisierung unmöglich wäre.

R. Koch hat uns über das Zustandekommen der Immunität der Eingeborenen aufgeklärt und die Mitglieder der englischen Malaria-Expedition haben seine Entdeckung bestätigt. Koch[23] fand nämlich, dass die erwachsenen Eingeborenen der Malarialänder frei von Malaria waren, dass aber die Kinder dafür in ganz erschreckender Weise — bis zu 100 % — an Malariafiebern litten. Ueberstanden sie die Anfangsfieber, so wurden sie mit der Zeit durch fortwährende Neuerkrankungen oder Rückfälle immunisiert, die Zahl der malariainfizierten Kinder nahm mit dem zunehmenden Alter ab, gegen das 10. Jahr hin fand sich im allgemeinen als letztes Anzeichen ehemaliger Malariaerkrankungen nur noch eine vergrößerte Milz und auch diese verschwand etwa in der Pubertätszeit, so dass der erwachsene Eingeborene schließlich als gesunder, malariaimmuner Mann erscheint. Die umstehende Kurve, die Daniels[3] für Britisch-Zentral-Afrika aufgestellt hat, bestätigt in vollem Maße die Kochsche Entdeckung.

Will man sich also im gegebenem Falle darüber orientiren, ob und in welchem Grade in einer bestimmten Gegend Malariafieber herrschen, so darf man nicht nur die Erwachsenen, sondern man muss hauptsächlich die kleinen und kleinsten Kinder untersuchen. Da, wo die kleinen Kinder an Malariafiebern leiden, da ist die Malaria einheimisch und dort muss man jederzeit auf den Ausbruch einer Epidemie gefasst sein, wenn sich für die Entwicklung der Malariaparasiten besonders günstige Umstände einstellen.

Dieser Entdeckung Kochs gegenüber wurde sofort von einer Reihe von Aerzten z. B. Glogner darauf hingewiesen, dass die Eingeborenen von Java, von Ostindien und die Italiener, die von Jugend auf in Ländern lebten, in denen viel Malariafieber vorkämen, durchaus nicht gegen Ma-

lariafieber immun wären. Die Gegner der KOCHschen Entdeckung hatten nur vergessen, dass gerade in den genannten Ländern Chinin — allerdings noch nicht genügend viel — in der Behandlung der Malariafieber ausgegeben wird und dass ein Individuum, dessen Immunisierungsprozess durch ein Heilmittel unterbrochen wird, des bis dahin gewonnenen Immunitätsgrades wieder verlustig geht. KOCHS Erklärung von der Immunität der Eingeborenen gegen Malariafieber besteht also zu Recht.

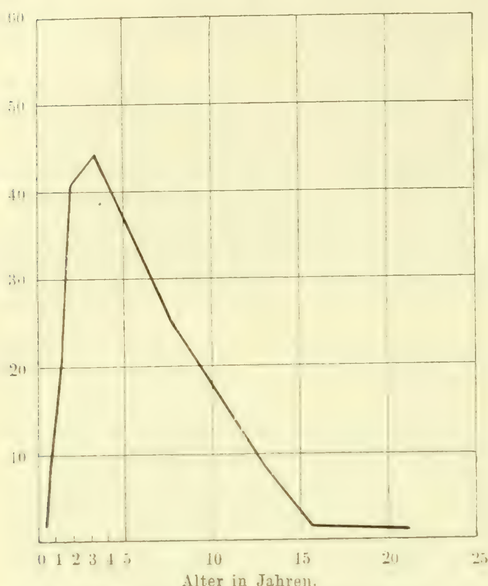


Fig. 33. Prozentsatz der Eingeborenen verschiedenen Alters mit vergrößerter Milz in Britisch-Zentral-Afrika. Nach DANIELS.

Zugleich stellte KOCH fest, dass die Immunität gegen eine Art der Malaria z. B. gegen Tertiana, nicht gegen Quartana oder Tropica und umgekehrt schützt. Er fand z. B. in der Südsee kleine Inseln, auf denen nur Quartanfieber vorkamen. Wurden Eingeborene dieser Inseln nach Neu-Guinea gebracht, wo Tropenfieber herrscht, so erkrankten sie ebenso wie die Europäer am Tropenfieber, weil sie nur gegen Quartanfieber immunisiert waren.

Durch die Malaria-Moskito-Lehre werden die Beziehungen der Malariafieber zu Alter, Geschlecht, Beschäftigung und Rasse ohne weiteres verständlich, während früher alles in dem verschwommenen Begriff der Akklimatisation aufging. Auch der Begriff der Disposition kann in der bisherigen Weise nicht mehr angewandt werden. Denn ein Mensch ist zur Malaria ebenso prädisponiert wie der andere, wenn er mit infizierten Anopheles in Berührung kommt, vorausgesetzt, dass er nicht eine natürliche oder erworbene Immunität gegen Malaria besitzt.

Inkubationsdauer der Malaria.

Nachdem wir gesehen haben in welcher Weise die Malariafieber verbreitet werden, würde es sich noch darum handeln, anzugeben, welcher Zeitraum im Durchschnitt zwischen der Ansteckung und dem Ausbruch der Krankheit verstreicht: mit anderen Worten wie lange die Inkubationszeit dauert. Im Durchschnitt beträgt, wie empirisch festgestellt ist, die Inkubationszeit bei den Malariafiebern 10—12 Tage. In Fällen schwerer und schwerster Infektion können vielleicht nur 5—6 Tage zwischen Ansteckung und Ausbruch der Krankheit vergehen. Die Behauptungen aber, die von einer Inkubationszeit von wenigen Stunden oder 1—2 Tagen sprechen, beruhen auf irrtümlichen Beobachtungen. Denn ganz abgesehen davon, dass sie aus früherer Zeit stammen und nicht durch Blutuntersuchungen gestützt sind, kann man schon aus der Dauer der Entwicklung der einzelnen Parasiten schließen, dass die letzterwähnten Angaben falsch sein müssen. Denn der einzige Parasit, der seine Ent-

wicklung unter Umständen in 24 Stunden vollendet, ist der Tropenfieberparasit. Da ferner zur Auslösung eines Fieberanfalls die Teilung der Parasiten nötig ist, so kann der erste Fieberanfall nach frühestens 24 Stunden erfolgen, aber niemals nach wenigen Stunden.

Außerdem haben alle die Impfungen mit Malariablut, die zu dem Zwecke unternommen wurden, um die Uebertragbarkeit der Malariafieber durch Bluteinspritzungen überhaupt (GERHARDT[24]) oder die Verschiedenartigkeit der Malariaparasiten nachzuweisen (zahlreiche, vorwiegend italienische Autoren*), nie eine Inkubationszeit von weniger als 5 Tagen ergeben. Eine einzige Ausnahme machen in dieser Beziehung die Versuche von ELTING[25], der angiebt, nach Einspritzung von 3 resp. 5 ccm Malariablut beim Impfling Malariaparasiten bereits nach 32 Stunden gefunden zu haben. Wir müssen also dabei bleiben, dass auch für das Tropenfieber die durchschnittliche Inkubationsdauer 10—14 Tage beträgt und in Ausnahmefällen auf 5—6 Tage sinkt.

Litteratur.

[1] ANNETT, DUTTON, ELLIOT, Rep. of the Malaria-Exp. to Nigeria, 1901. — [2] CZYGAN, Ueb. ein. ostpreuß. Malariaherd. Dtsch. med. Woch., 1901, S. 640. — [3] DANIELS, Reports to the Mal. Com. Royal Soc. III. 1900 u. V. Series 1901, p. 40. — [4] DOSE, Zur Kennt. d. Gesundh.-Verhält. d. Marschland. I. Wechselfieber, 1878. — [5] GALLI VALERIO & NARBEL, Les larves d'Anoph. et de Culex en hiver. Centr. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, S. 898, 1901. — [6] HIRSCH, Handb. d. histor. geogr. Pathol., 2. Aufl. — [7] KRUMPHOLZ, Der Kampf geg. d. Mal., 1902. — [8] LISTON, Distrib. of Anoph. in Ellichpur. Cantonm. Ind. Med. Gaz., 1901, p. 129. — [9] NORTH, Roman Fever, p. 160. — [10] F. PLEHN, Die Kamerunküste, 1898. — [10a] ROGERS, Indian Med. Gaz., 1900, p. 345. — [11] ROSS, Report of the Malaria-Exp. to West-Africa, 1900. — [12] SCHELLONG, Die Malariakrankh., 1890, S. 117. — [13] STRACHAN, Notes from Lagos, West-Africa. Journ. of Trop. Med., 1899, p. 113. — [14] STEPHENS & CHRISTOPHERS, Distrib. of Anoph. in Sierra Leone. Rep. to the Mal., Com. Royal Soc., I. Series, 1900. — [15] Dies., The Native as the Prime Agent in the Malaria-Inf. of Europeans. Ibid., II. Ser., 1900. — [16] Dies., Note on Mal.-Fever on Railways under Constr. Ibid., III. Ser., 1900. — [16a] Dies., Ibid., 6. Ser., 1902. — [17] WENZEL, Die Marschfieber, 1871. — [18] ZIEMANN, Ueb. d. Bezieh. d. Moskit. zu d. Malariapar. in Kamerun. D. m. W., 1900, Nr. 25. — [19] Ders., 2. Bericht üb. Malar. u. Moskit. a. d. westafrik. Küste. Ebd., Nr. 47/48. — [20] Brit. Med. Journ., 1901, vol. I, p. 1373. — [21] C. f. Bakt., I. Abt., 28. Bd., S. 530. — [22] Ders., Die Malaria nach den neuesten Forschungen. Beitr. z. exper. Ther., Heft 2, 1900. — [23] R. KOCH, 2. u. 3. Bericht üb. d. Thät. d. Mal. Exp. Dtsch. med. Woch., 1900, Nr. 5, 17, 18. — [24] Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, 1884. — [25] ebd., Bd. 36, H. 5 u. 6. — [26] Rif. med., 1889, Nr. 226, cit. nach Mannaberg. — [27] Arch. ital. de biolog., 1890, p. 301. — [28] Stud. üb. Malaria, 1895. — [29] Soc. Lanc. Sed., 12, 1890, cit. nach Mannaberg. — [30] Charité-Ann., 16. Jahrg. — [31] Fortschr. d. Med., 1885, S. 795. — [32] Die Malariakrankh., 1899. — [33] Arch. p. l. scienz. med., 19. 1895, cit. nach Mannaberg.

V. Die pathologischen und klinischen Beziehungen des Malariaparasiten.

Entsprechend dem Zwecke des Buches soll das folgende Kapitel nur eine allgemeine Uebersicht der wichtigeren Thatsachen der pathologischen und klinischen Beziehungen der Malariaparasiten sein.

A. Pathologische Anatomie.

Hier ist zwischen dem Leichenbefund bei akuter und chronischer Malaria zu scheiden. Leichenbefunde der ersteren Art kann man nur bei schwer

*) Es sind da zu nennen: ANGELINI[26], ANTOLISEI[27], BACCELLI[28], BASTIANELLI[29], BEIN[30], BIGNAMI[29], CELLI[31], GUALDI[27], MANNABERG[32], DI MATTEI[33].

und rasch verlaufendem Tropenfieber (dem sogenannten perniziösen Fieber) erheben. Denn an akutem Wechselfieber, das seinen Ursprung den großen Parasitenarten (Tertiana und Quartana) verdankt, stirbt niemand.

Der Leichenbefund ist bei akuter Malaria außer einer mehr oder weniger ausgesprochenen Anämie makroskopisch sehr gering und beschränkt sich, vorausgesetzt, dass man es nicht mit einer ikterischen Schwarzwasserfieberleiche zu thun hat, auf eine charakteristische graubraune Färbung der Leber, eine chokoladenbraune der leicht zerfließlichen Milz, und ein dunkles Schiefergrau der grauen Hirnsubstanz.

Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man aber in den Haargefäßen der Milz, des Knochenmarks, des Gehirns — weniger der Leber — schwarzes Pigment, das namentlich in den 3 zuerst genannten Organen so häufig sein kann, dass Ausstriche von diesen Organen makroskopisch schmutziggrau aussehen. Neben dem schwarzen Pigment finden sich zahlreiche erwachsene Parasiten, Sphären und Halbmonde, sowie pigmentführende weiße Blutkörperchen (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 45, 46 u. 93). In der Milz sind die Makrophagen vollgestopft mit Parasiten und Pigment. In den Zellen der Leber und Nieren findet man ockergelbes Pigment (Hämosiderin).

Anders gestaltet sich der Befund bei chronischer Malaria. Hier fällt zunächst die mehr oder weniger stark vergrößerte Milz auf. Diese kann unter Umständen ein Gewicht von 2 kg erreichen. Die Volumenzunahme ist hauptsächlich durch Verdickung des fibrösen Stützapparates bedingt. Die Leber ist gewöhnlich gleichfalls vergrößert, aber in sehr viel geringerem Grade als die Milz und zeigt chronisch entzündliche Veränderungen. Ob Lebercirrhose unter dem Einfluss des Malariagiftes entstehen kann, ist noch nicht sicher gestellt. Bignami bestreitet es auf das entschiedenste. Aber auch hier findet man in oben genannten Organen schwarzes Pigment in Menge, während die Parasiten und ihre Gameten wenig zahlreich sind oder auch ganz fehlen können.

Für die pathologische Anatomie des Schwarzwasserfiebers hält Thin das Vorhandensein von Malariaparasiten in den Haargefäßen des Gehirns für charakteristisch. In anderen Organen werden nämlich Malariaparasiten bei Schwarzwasserfieberleichen durchaus nicht oft gefunden. Auch Pigmentablagerungen in Milz und Leber können fehlen. Die Nieren sind meist etwas vergrößert, die Rindensubstanz hellbraun, die Pyramiden manchmal graubraun gestreift, die Harnkanälchen sind zum großen Teil durch geronnenes Hämoglobin verstopft, oder mit granulierten Cylindern erfüllt, ihre Epithelien gequollen und getrübt oder schon abgestoßen und im Zerfall begriffen. Es können Blutungen auf der Pleura und auch in der Schleimhaut von Magen und Darm gefunden werden. Die sämtlichen Organe der Leiche sind mehr oder weniger ikterisch.

B. Symptomatologie.

Im Kapitel Pathogenese wird das Zustandekommen der verschiedenen Fieberarten: Tertiana, Quartana, Tropenfieber und Quotidiana, ausführlich auseinandergesetzt werden. Ich beschränke mich daher in diesem Kapitel lediglich darauf, die Hauptsymptome dieser Fieberarten zu beschreiben.

Wie wir morphologisch 2 Gruppen von Malariaparasiten unterschieden haben, so haben wir auch klinisch 2 große Gruppen von Fiebern zu unterscheiden und zwar die durch die großen Parasitenarten hervorgerufenen Wechselfieber im eigentlichen Sinne des Wortes (Tertiana [benigna] und Quartana), die einen gemeinsamen Symptomenkomplex haben, denen das Tropenfieber mit seinen besonderen Symptomen gegen-

übersteht. Symptome und Verlauf sind in den beiden Fiebergruppen nur charakteristisch bei Neuerkrankungen entwickelt und nur bei Neuerkrankungen sind die klinischen Unterschiede zwischen den beiden Fiebergruppen deutlich und in die Augen fallend, während diese klinischen Unterschiede bei Rückfällen und namentlich bei chronischer Malaria vollkommen verschwinden können und nur noch der Blutbefund Aufschluss über die Art des Fiebers giebt. Bei den durch die die großen Parasitenarten hervorgerufenen intermittierenden Fiebern erhalten sich die klinischen Symptome länger unverändert als beim Tropenfieber. Bei diesem kann die charakteristische Kurve schon beim ersten Rückfall fehlen. Ich schildere zunächst die Symptome, wie sie sich bei den Neuerkrankungen finden.

I. Die akuten Malariafieber.

1. Die durch die großen Parasitenarten hervorgerufenen Fieber (Tertiana [Tertiana beningna], Quartana).

Es wird jemand plötzlich im besten Wohlsein — oder es gehen Erscheinungen wie Mattigkeit und Kopfschmerzen mit unbestimmten Fieberbewegungen voraus — von einem intensiven Schüttelfrost mit oder ohne Erbrechen befallen. Dabei steigt die Temperatur raketenartig bis 40 und 41° C. Es folgt ein Stadium der Hitze, währenddessen heftige Kopfschmerzen und leichte Delirien auftreten können. Dann bricht ein starker Schweiß aus und die Körperwärme sinkt ebenso schnell wieder zur Norm ab, als sie anstieg. Dann fühlt sich der Kranke zwar matt aber wohl und der Anfall, der im ganzen 6 bis höchstens 16 Stunden dauern kann, ist vorüber und hinterlässt beim Kranken nur eine eigentümliche blassgelbe Gesichtsfarbe. Im Blute finden sich Malariaparasiten der großen Arten. Treten solche Anfälle öfter auf, so stellt sich bald Milzschwellung ein, die Kranken werden sehr schnell blutarm und hin und wieder finden sich Spuren von Eiweiß im Urin.

Die Wechselfieberanfälle haben die Eigentümlichkeit, dass sie fast immer zur bestimmten Stunde einsetzen, so dass man ihr Eintreten mit Sicherheit vorhersagen kann. Die kleinen Unregelmäßigkeiten, die vorkommen können, bestehen darin, dass sich der Fieberanfall entweder 1—2 Stunden früher oder später als der letzte vorhergehende einstellt. Man nennt diese Erscheinung: Anteponieren bezw. Postponieren des Fiebers.

Nun kann aber der Gesamtverlauf auch bei diesen einfachen Fiebern verschieden sein. Es kann nämlich der Anfall entweder jeden Tag oder einen Tag um den andern oder jeden dritten Tag auftreten.

Tritt der Anfall einen um den anderen Tag auf und findet man Tertianparasiten im Blut, so haben wir es mit einem

Tertianfieber (Tertiana benigna)

zu thun.

Wenn der eben geschilderte Symptomenkomplex aber mit einem Fieber verbunden ist, dessen Anfälle nur jeden dritten Tag einsetzen, wobei im Blut Quartanparasiten gefunden werden, so haben wir ein

Quartanfieber.

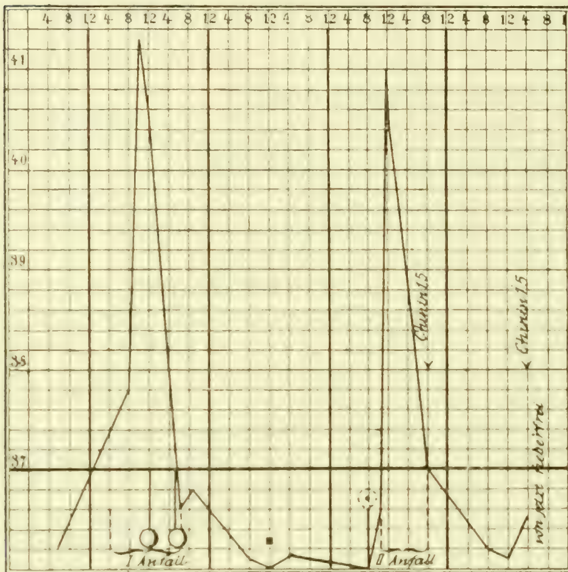
Nun kommt es aber bekanntlich sehr oft vor, dass Leute an ausgesprochenen Wechselfiebern leiden und täglich zur bestimmten Stunde ihren Anfall haben. Solche Fieber nannte man bis vor kurzem

Quotidianfieber

und hielt sie für eine besondere Art von Fiebern. Das ist aber, wie Golgi gezeigt hat, nicht der Fall. (Vgl. S. 793.)

2. Das durch den Tropenfieberparasiten hervorgerufene Tropenfieber (Febris tropica, Aestivo-Autumnalfieber [Sommer-Herbst-Fieber], Bidua, Tertiana maligna s. gravis, Semitertian).

Das Tropenfieber (Neuerkrankung) verläuft — ebenso wie die durch die großen Parasitenarten hervorgerufenen intermittierenden Fieber — in einzelnen Anfällen. Nur sind die einzelnen Anfälle von sehr viel längerer Dauer und größerer Schwere, auch ist die fieberfreie Zeit zwischen den einzelnen Anfällen hier viel kürzer als bei den intermittierenden Fiebern. Es kann vorkommen, dass die einzelnen Anfälle so nahe ineinander rücken, dass sie nur schwer voneinander zu trennen sind und dass eine Art Continua zustande kommt. Indes diese scheinbare Continua hält selten länger als 3 oder 4 Tage an und es kommt nicht vor, dass ein Tropenfieber als wochenlange Continua, Remittens oder Irregularis verliefe. Vorausgesetzt ist natürlich dabei, dass es sich um ein reines, unkompliziertes Tropenfieber handelt, dessen Verlauf nicht durch Chinin beeinflusst ist.



○ · kleiner Tertian Ring ▪ · halberwachsener Tertian oder Quartanparasit
·•· Theilungsform der Tertian oder Quartanparasiten ■ · erwachsener " "

Fig. 34. Tertianfieber*).

Aber auch die anderen Krankheitserscheinungen beim Tropenfieber haben eine gewisse Aehnlichkeit mit denen der intermittierenden Wechselfieber. Auch hier kann dem Fieberanfall ein Vorläuferstadium vorangehen, das in Abgeschlagenheit, Rückenschmerzen und Schlaflosigkeit besteht, oder es kann fehlen. Beim Ausbruch der Krankheit steigt die Temperatur zwar auch steil an und kann 40 und 41° C. erreichen, indes der Anstieg ist im allgemeinen nicht ganz so steil wie bei den intermittierenden Wechselfiebern. Der Temperaturabfall vollzieht sich gewöhnlich im Laufe von 12 Stunden. Eine typische Reihenfolge von Frost, Hitze und Schweiß, wie wir sie bei den durch die großen Parasiten hervorgerufenen intermittierenden Fiebern fanden, fehlt. Namentlich oft wird

*) Fig. 34—39 und die Fig. 41 sind aus Ruge, Einführ. in d. Stud. der Malariakrankh. entnommen.

der initiale Schüttelfrost vermisst, der durch ein unangenehmes Fröstlen ersetzt wird. Das Hitzestadium ist ausgeprägt und beherrscht das Krankheitsbild. Auf der Fieberhöhe sind heftige Kopfschmerzen, Erbrechen, Bewusstlosigkeit, Delirien und bei den Kindern Krämpfe nichts Ungewöhnliches. Dabei zeigt die Fieberbewegung auf der Höhe eine mehr oder weniger deutliche Einsenkung, die MARCHIAFAVA & BIGNAMI als pseudokritische Einsenkung bezeichnet haben, der dann vor dem kritischen Abfall noch eine präkritische Elevation folgt. Schweißausbruch im Fieberabfall ist fast immer vorhanden.

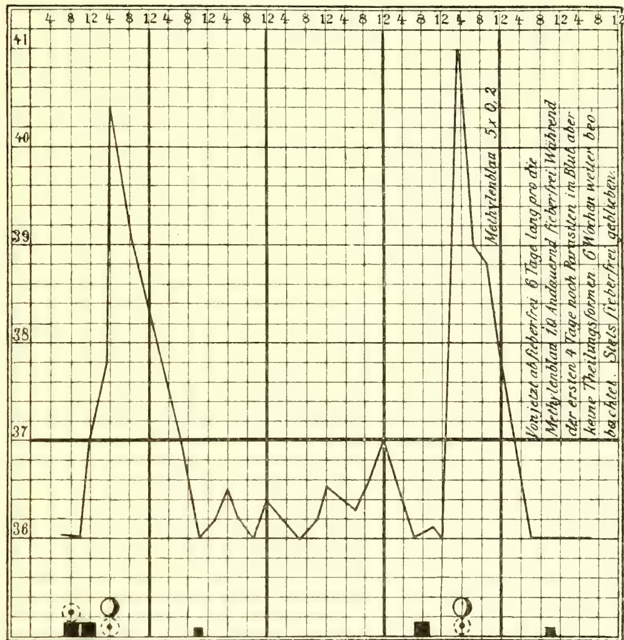


Fig. 35. Quartanfieber.

Im Blute findet man den kleinen Tropenfieberparasiten. Sein Verhältnis zur Fieberkurve wird im Kapitel Pathogenese näher beschrieben werden.

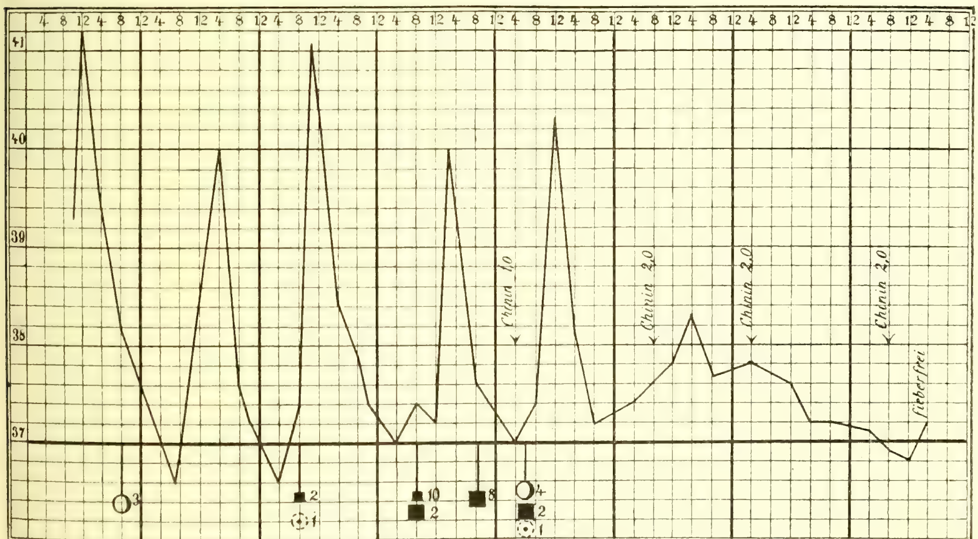


Fig. 36. Doppeltes Tertianfieber unter dem Bilde eines Quotidianfiebers verlaufend.

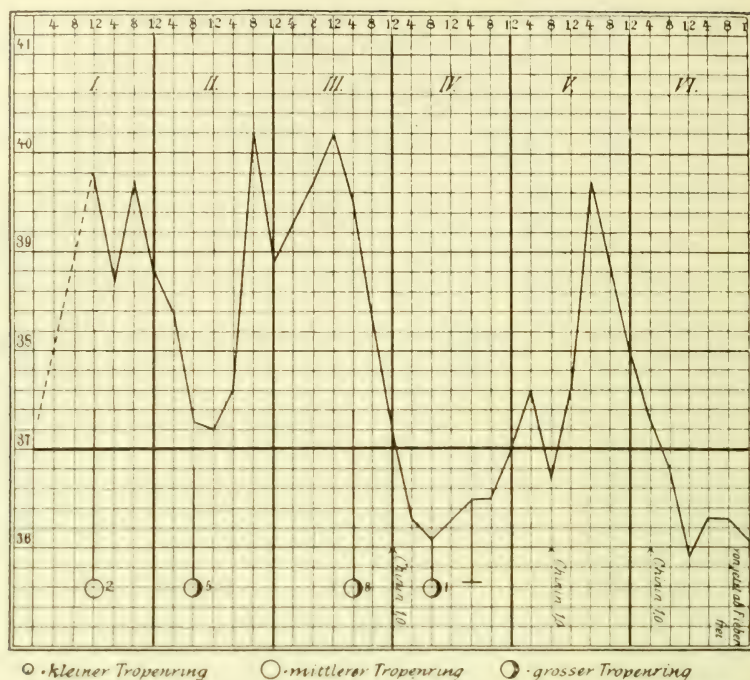


Fig. 37. Reines Tropenfieber (Neuerkrankung) in einzelnen Anfällen verlaufend. Fieberfreie Zwischenräume und pseudokritische Einsenkung deutlich. Fieberkurve nach Chinin sofort verändert.

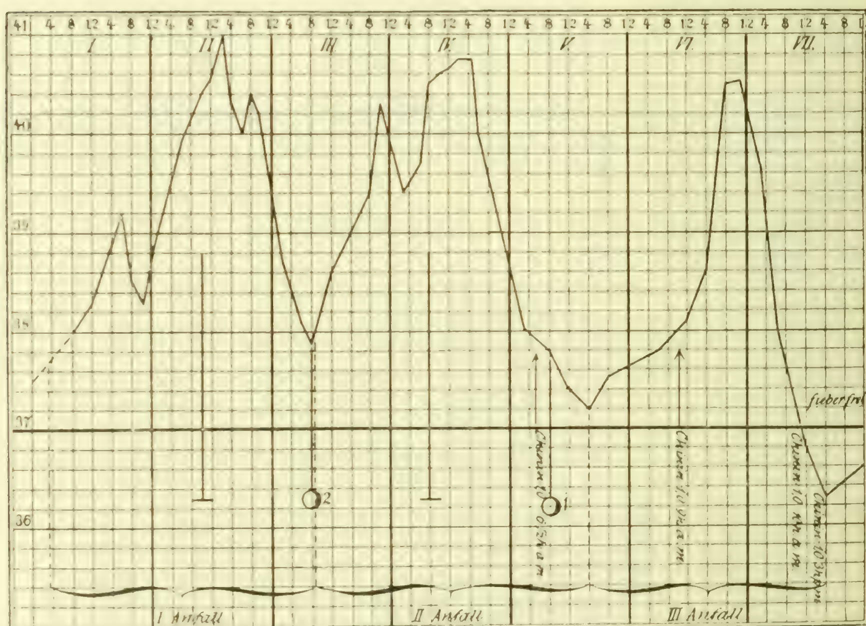


Fig. 38. Reines unkompliziertes Tropenfieber (Neuerkrankung) in einzelnen Anfällen verlaufend. Fieberfreier Zwischenraum kürzer, pseudokritische Einsenkungen nicht ganz so scharf als in Fig. 37. Fieberkurve nach Chinin sofort verändert.

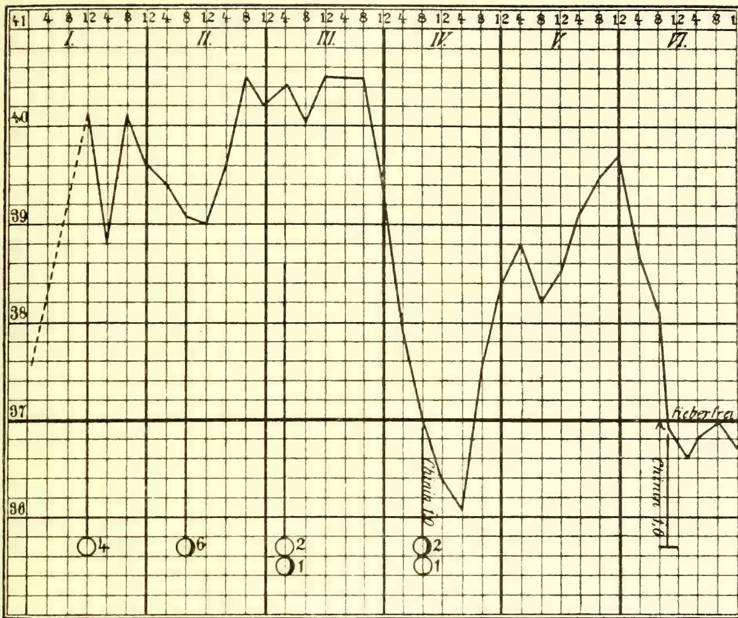


Fig. 39. Reines unkompliziertes Tropenfieber (Neuerkrankung). Kurve erscheint als Continua. Die einzelnen Anfälle lassen sich aber noch deutlich erkennen. Pseudokritische Einsenkung nur im ersten, nicht mehr im zweiten Anfall vorhanden. Fieberkurve nach Chinin sofort verändert.

Die Milz ist wenig oder gar nicht geschwollen und wird erst nach wiederholten Anfällen vergrößert gefunden. Auffallend ist aber die Schnelligkeit mit der sich nach einem Tropenfieberanfall Blutarmut einstellt.

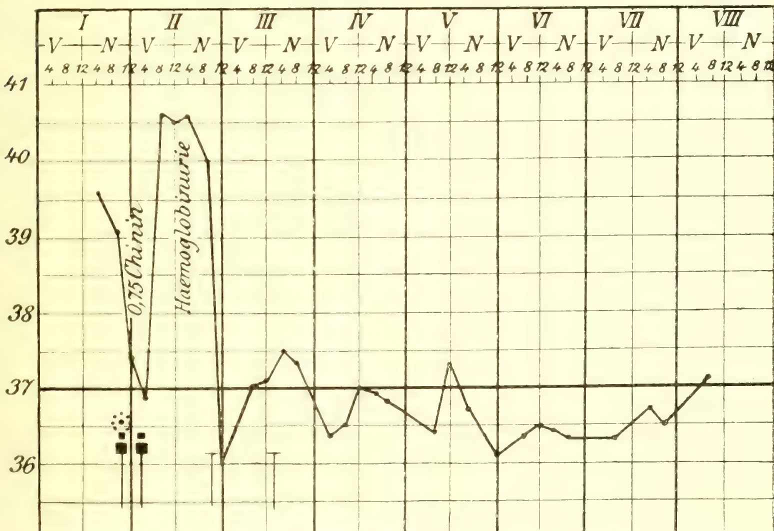


Fig. 40. Schwarzwasserfieberanfall. (Nach R. KOCH.)

Ueberlässt man ein Tropenfieber sich selbst, so verläuft es in entsprechender Weise wie die intermittierenden Wechselfieber, d. h. die einzelnen Fieberanfälle werden allmählich schwächer und kürzer, hören schließlich ganz auf, es folgt eine längere oder kürzere fieberfreie Zeit und dann treten Rückfälle auf. Das Tropenfieber ist weniger zu Rückfällen geneigt als die intermittierenden Fieber.

Eine besondere Stellung nimmt das **Schwarzwasserfieber** ein. Zwar sind sich alle Autoren darüber einig, dass es durch einen rapiden Zerfall einer großen Menge von roten Blutkörperchen entsteht, die Meinungen aber über die Ursache des Blutkörperchenzerfalls sind bis jetzt noch geteilt. Ich verweise in dieser Beziehung auf das Kapitel Pathogenese. Die Krankkeit wird nur in bestimmten tropischen und subtropischen Malariagegenden (Ost-, West- und Zentral-Afrika, Cayenne, Neu-Guinea, Griechenland und Sizilien) beobachtet, während sie in anderen, wie Indien und Algier, fehlt oder sehr selten ist. Befallen werden fast immer nur Leute, die etwa ein halbes Jahr in den genannten Gegenden gelebt und wiederholt an Malariafiebern gelitten haben.

Malariaparasiten werden nur in einem Bruchteil der Fälle im Blute gefunden und dann sind sie auch gewöhnlich noch spärlich. Dies häufige Fehlen von Malariaparasiten ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass fast immer die Chiningabe, die das Schwarzwasserfieber auslöste, auch etwa vorhandene Parasiten aus dem peripherischen Blute vertrieb.

II. Die chronischen Malariafieber.

Bei den chronischen Malariafiebern sind, wie bereits oben angedeutet, die Symptome und der Verlauf nicht mehr so charakteristisch wie bei den akuten Fiebern, insonderheit den Neuerkrankungen. Auch verwischen sich die Unterschiede zwischen intermittierenden Fiebern und dem Tropenfieber, so dass man ein chronisches Tropenfieber klinisch oft nicht mehr von einem chronischen intermittierenden Fieber unterscheiden kann. Am frühesten verliert das Tropenfieber in seinen Rückfällen die ursprüngliche Gesetzmäßigkeit. Bedeutend länger bleibt die typische Kurve bei der Tertiana, am längsten aber bei der Quartana erhalten. Aber auch bei diesen Fieberarten wird das klinische Bild allmählich unbestimmt und ebenso verhält es sich mit dem Blutbefund, weil die Entwicklung der Parasiten nicht mehr regelmäßig von statten geht.

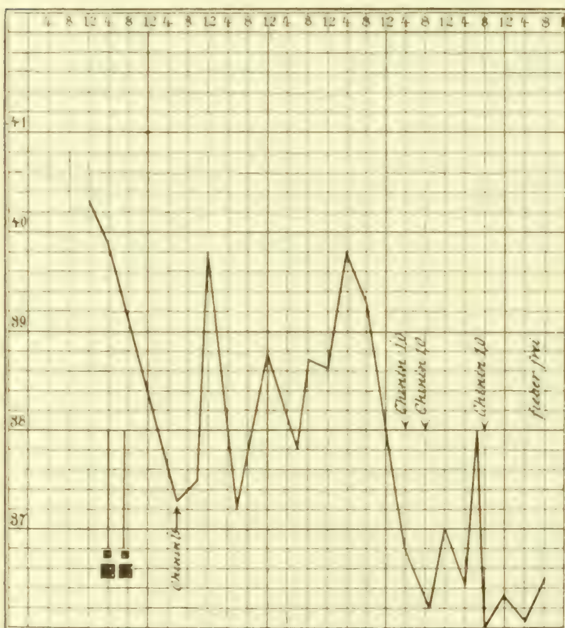


Fig. 41. Chronisches Tertianfieber.

Die Kranken selber fallen durch erdfahles Aussehen (große Blutarmut), Schwäche, Appetitlosigkeit und mangelnde Widerstandsfähigkeit auf. Milz und Leber sind vergrößert, namentlich das erstere Organ.

C. Diagnose und Differentialdiagnose.

I. Die mikroskopische Diagnose.

Aus dem in den früheren Kapiteln Gesagten geht hervor, **dass die Diagnose „Malariafieber“ mit Sicherheit nur durch das Mikroskop gestellt werden kann.** Indessen, um dies zu können, müssen vom Untersucher ganz bestimmte Vorbedingungen erfüllt sein.

1. Er muss die Histologie des normalen und pathologischen Blutes kennen, damit keine Verwechslungen zwischen Blutplättchen, punktierten Blutkörperchen (basophile Körnung Ehrlichs, karyochromatophile Körner A. Plehns) oder metachromatisch- bezw. polychromatisch-gefärbten*), (polychromatophile Degeneration Gabritschewskis oder anämische Degeneration Ehrlichs), oder irgend welchen Zerfallsprodukten, und Malariaparasiten vorkommen.

2. Darf nicht vergessen werden, dass in bestimmten Fieberstadien (Anstieg und Beginn der Fieberhöhe) beim Tropenfieber die Parasiten im peripherischen Blute vermisst werden, und dass sie außerdem noch dann und zwar bei allen Malariafieberarten vermisst werden, sobald innerhalb der letzten 24—48 Stunden Chinin gegeben worden ist, dass sie aber andererseits beim Tropenfieber am zahlreichsten kurz nach dem Fieberabfall in Gestalt der großen Tropenringe angetroffen werden und dass dieser Zeitpunkt zur Untersuchung daher beim Tropenfieber am günstigsten ist, während die Parasiten bei den intermittierenden Fiebern in allen Fieberstadien gefunden werden.

3. **Müssen die zu Diagnosezwecken gemachten Untersuchungen auf Malariaparasiten in gefärbten Trockenpräparaten angestellt werden,** weil man bei dieser Art der Untersuchung sehr viel weniger Irrtümern ausgesetzt ist, als bei der Untersuchung frischer (nativer) Blutpräparate.

4. Zu diesem Zwecke müssen aber die Präparate gut ausgestrichen und gut gefärbt werden. Denn in schlecht ausgestrichenen Präparaten ist es oft unmöglich, die verzerrten und zerrissenen Parasiten als solche zu erkennen.

5. Die einfachste Färbemethode ist für die Diagnose die beste und das ist die Methylenblaufärbung. Am besten eignet sich zur Färbung von frischen Trockenpräparaten die verdünnte Mansonsche Lösung (vgl. Kapitel Technik S. 820). Die Romanowsky-Färbung ist für die Diagnose nicht notwendig.

Ad. 1 und 3. Verwechslungen zwischen Blutplättchen und eben entstandenen jungen Parasiten (Sporen) können nur im frischen (nativen)

*) Rote Blutkörperchen, die sich in einer von dem angewandten Farbenton abweichenden Nuance färben, nennt man metachromatisch gefärbt, während die entsprechend dem angewandten Farbenton gefärbten orthochromatisch heißen. Benutzt man aber ein Gemisch von 2 oder mehreren Farbstoffen zur Färbung, wie z. B. Eosin und Methylenblau bei der Romanowsky-Methode, so heißen diejenigen roten Blutkörperchen, die sich abweichend von den orthochromatisch (in diesem Falle rosa) gefärbten Blutkörperchen hochrot oder violett färben, »polychromatisch« gefärbt.

Präparat vorkommen, nicht aber so leicht in gefärbten Trockenpräparaten. Denn das Blutplättchen ist immer gleichmäßig graublau gefärbt und erscheint verwaschen in seinen Rändern, während der junge, eben entstandene Malariaparasit scharf begrenzt und in seiner Randzone oder wenigstens an seinen Polen viel energischer als in der Mitte gefärbt ist.

Etwas anderes ist es, wenn metachromatisch gefärbte Blutkörperchen ins Gesichtsfeld kommen. Diese Blutkörperchen erscheinen bei Mansonscher Methylenblaufärbung graublau, während die normalen Blutkörperchen grün gefärbt sind. Wenn nun metachromatisch gefärbte von normal gefärbten Blutkörperchen so überlagert sind, dass von ihnen nur ein sichelförmiger Ausschnitt zu sehen ist, so sind sie schon mit Halbmonden verwechselt worden. Dasselbe ist auch bei der Romanowsky-Färbung vorgekommen, bei der sich einzelne Blutkörperchen hochrot oder violett färben, während sich die Hauptmasse der Blutkörperchen rosa färbt. Wenn solche Uebereinanderlagerungen verschieden gefärbter roter Blutkörperchen ins Gesichtsfeld kommen, muss man sich daran erinnern, dass die parasitären Gebilde, mit denen eine Verwechselung stattfinden kann, stets pigmenthaltig sind, die roten Blutkörperchen nie.

Dasselbe gilt für die punktierten roten Blutkörperchen, die von Ungeübten mit freien Sphären (Gameten) verwechselt werden können. Die Sphäre ist mattblau bis graugrün gefärbt, das Blutkörperchen graublau (metachromatisch) oder grün. Bei der Sphäre bestehen die dunklen Punkte und Striche aus schwarz- oder gelbbraunem Pigment, bei den punktierten Blutkörperchen aus dunkelblauen Farbstoffeinlagerungen.

Weiterhin ist eine Verwechselung zwischen reifen Malariaparasiten, die sich zur Teilung anschicken, also ihr Pigment in einen Klumpen zusammengezogen haben, und pigmentführenden weißen Blutkörperchen möglich. Letztere sind aber einerseits durch ihre Größe, andererseits durch ihre Kerne zu erkennen. Findet man sonst ein Gebilde, dass mit einem Malariaparasiten verwechselt werden könnte, z. B. ein Blutplättchen der großen Sorte, das sich auf ein rotes Blutkörperchen gelagert hat, so muss man bei den fraglichen Gebilden stets danach sehen, ob in ihnen Pigment vorhanden ist oder nicht. Fehlt das Pigment bei einem fraglichen Gebilde der genannten Größe, so handelt es sich sicherlich nicht um einen Malariaparasiten. Nun giebt es zwar auch pigmentlose Formen der Malariaparasiten, nämlich die Ringe. Diese sind aber so charakteristisch, selbst wenn sie bis zu einem gewissen Grade verzerrt sind, dass sie nicht so leicht verkannt werden können. In gut ausgestrichenen Präparaten wird man sie stets erkennen und nur darauf zu achten haben, dass man sie nicht mit ringförmigen Vakuolen verwechselt. Diesen fehlt aber regelmäßig die knopfförmige Anschwellung, die für den Parasitenring so charakteristisch ist. Ein in die Vakuolenumrandung eventuell eingelagertes Schmutzkorn ist aber durch seine Farbe (schwarz) und seinen ganzen Habitus immer von dem schwarzblau oder graublau gefärbten Parasiten zu unterscheiden. In schlecht ausgestrichenen Präparaten allerdings wird es manchmal unmöglich sein, eine Diagnose zu stellen, namentlich wenn die Parasiten spärlich sind. Darum ist es eben dringend notwendig, gut ausgestrichene Präparate zur Untersuchung zu haben.

Aber man muss die Diagnose »Malariafieber« nicht nur überhaupt stellen können, sondern es ist auch notwendig, die Art des Malariafiebers zu erkennen. Das ist in den meisten Fällen nicht schwer, weil, wie wir gesehen haben, die verschiedenen Malariaparasitenarten ganz be-

stimmte charakteristische Formen haben. Nur dann ist man nicht imstande, durch das Mikroskop allein eine bestimmte Diagnose stellen zu können, wenn man zunächst nur Formen antrifft, die den kleinen Tertianringen gleichen. Denn die kleinen Tertianringe sind weder von den Quartanringen noch von den großen Tropenringen zu unterscheiden. In einem solchen Falle muss man also weiter suchen und zusehen, ob man nicht Gameten findet. Wird im Präparat selbst nur ein einziger entdeckt, so weiß man sofort, ob man es mit den großen Parasiten oder dem kleinen Tropenfieberparasiten zu thun hat. Ist es aber unmöglich, außer den Ringen, deren Art zweifelhaft ist, einen Gameten oder eine deutlich erkennbare Form der großen Parasiten zu finden, so muss man die Fieberkurve zu Hilfe nehmen. Ihre Gestalt und ihr Verlauf werden in der weitaus größten Anzahl der Fälle zur richtigen Diagnose verhelfen und man wird nur bei alten chronischen Fällen auf Schwierigkeiten stoßen. Unter solchen Verhältnissen muss man die Untersuchung auf Parasiten eben wiederholen. Werden aber unverkennbare Tertian- resp. Quartanparasiten zusammen mit Halbmonden gefunden, so handelt es sich um eine Mischinfektion.

II. Klinische Diagnose.

Derjenige Arzt, der über ein Mikroskop nicht verfügt und seine Diagnose »Malariafieber« klinisch stellen muss, wird bei den durch die beiden großen Parasitenarten hervorgerufenen intermittierenden Fiebern keine Schwierigkeiten finden, sobald es sich um akute Fälle handelt.

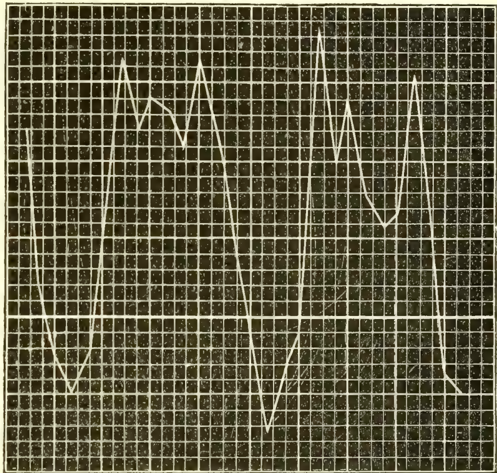


Fig. 42. Kurve der Tertiana maligna. (Nach Marchiafava & Bignami.)

Etwas anders stand es bis jetzt mit dem Tropenfieber. Von dem wurde allgemein angenommen und in allen Lehrbüchern und Monographieen geschrieben, dass es als wochenlange Intermittens, Remittens, Continua, Quotidiana oder Irregularis verlaufen könnte. Das Verdienst, durch genaue Beobachtungen festgestellt zu haben, dass dem akuten, durch kein Chinin beeinflussten Tropenfieber eine ganz bestimmte Kurve eigentümlich ist, gebührt R. Koch[3]. Zwar hatten schon Marchiafava & Bignami[5] 1891 diese Kurve gefunden. Sie hatten sie aber durchaus nicht als die dem Tropenfieber (Sommer-Herbstfieber) eigentümliche, sondern als eine hingestellt, die nur für eine bestimmte Gruppe der perniziösen Fieber, die sie Tertiana maligna nannten, charakteristisch wäre. Andererseits hatten sie nicht erkannt, dass diese Fieberkurve nur bei Neu-Erkrankungen regelmäßig erscheint und bei Rückfällen selten oder gar nicht zur Beobachtung kommt. Mannaberg[4] schrieb darüber 1899: »Völlig charakteristisch und ausschließlich diesen Fiebern zu-

kommend ist jedoch diese Kurve (d. h. die Tropenfieberkurve) nicht, denn einerseits giebt es eine Anzahl von malignen Tertianfiebern, die eine völlig andere Fieberbewegung haben, andererseits kommt es auch gelegentlich bei der gewöhnlichen Tertiana vor, dass sich der Anfall auf 36 Stunden erstreckt und dass die Kurven auch jene pseudokritische Einsenkung zeigt.« *)

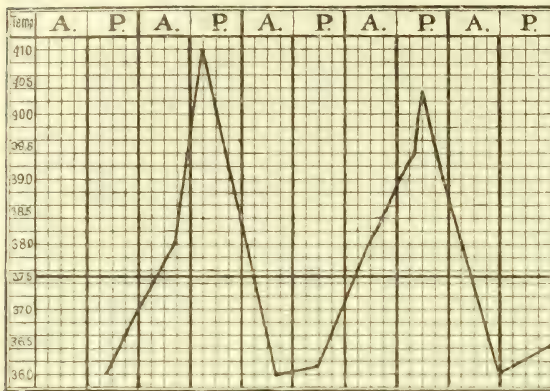


Fig. 43. Kurve einer Tertiana maligna. Nach MANNABERG.

Von den nebenstehenden Kurven trägt nur die Fiebertafel 42 den Charakter der Tropenfieberkurve, die Fiebertafel 43 aber nicht. Es liegen nun zwei Möglichkeiten vor — vorausgesetzt, dass in dem Falle, dem die zweite Kurve entstammt, Tropenfieberparasiten gefunden wurden. Entweder hat es sich um ein Tropenfieberrezidiv gehandelt und die Kurve ist deshalb atypisch, oder es handelt sich um eine Neuerkrankung, bei der nicht genügend Messungen vorgenommen worden sind, so dass die Kurve ihre wahre Form verloren hat. Das letztere scheint mir das Wahrscheinliche zu sein. Denn auf der ersten Kurve finden sich die Uhrzeiten angegeben und die Kurve ist den vierstündigen Messungen entsprechend reich gegliedert. Die zweite Kurve ist ohne Stundenangaben und die Kurve selbst erscheint im Lapidarstil ohne feinere Gliederung. Wahrscheinlich ist die zweite Spitze, die während der Nacht sich entwickelte, nicht gemessen und in der Kurve daher einfach abgeschnitten worden.

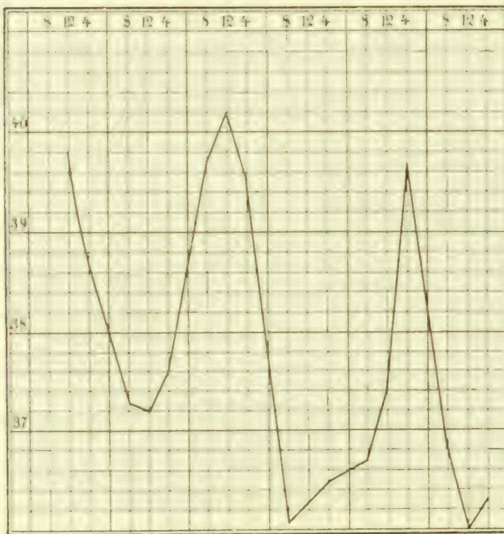


Fig. 44. Diese Kurve entsteht aus der Tropenfieberkurve 37, wenn über Nacht nicht gemessen und die Kurve unrichtig konstruiert wird.

Wie notwendig aber genaue auch während der Nacht ausgeführte Messungen sind, wenn man die Tropenfieberkurve unverfälscht erhalten will, hat RUGE[7] gezeigt. Wenn z. B. zu selten

* Die letztere Erscheinung könnte bei akuten intermittierenden Fiebern nur eintreten, wenn sich die Anfälle bei einer Tertiana duplex so rasch hintereinander folgen, dass der zweite bereits einsetzt, ehe der erste ganz abgelaufen ist. Eine Anfallszeit von 18 Stunden ist aber für ein Tertianfieber auffallend lang.

gemessen wird und die Nachttemperaturen gar nicht eingetragen werden, so wird einmal die zweite, das andre Mal die erste Spitze der typischen Tropenfieberkurve abgeschnitten und es kommt eine der MANNABERGschen ähnliche Tertianakurve heraus.

Wenn man also die Diagnose »Tropenfieber« ohne Mikroskop stellen muss, so kann man das nur, wenn man genaue Temperaturmessungen, auch über Nacht vornimmt. Doch lassen selbst diese genauen Temperaturmessungen das Fieber nur dann mit Sicherheit erkennen, wenn eben die Kurve wirklich vorhanden ist, d. h. wenn es sich um eine unkomplizierte, von Chinin noch nicht beeinflusste Neuerkrankung handelt. In der Mehrzahl der Rückfälle fehlt die typische Kurve bereits, selbst wenn es sich noch nicht einmal um chronisch gewordene Malariafieber handelt.

Die Chininwirkung kann beim Tropenfieber nur dann zur Sicherung der Diagnose mit herangezogen werden, wenn das Chinin zur richtigen Zeit in genügender Menge, mit Berücksichtigung der Verdauungsverhältnisse und in der richtigen Form gegeben wird, weil sonst die erwartete Wirkung eben ausbleibt, während sie bei den heimischen intermittierenden Fiebern auch dann noch eintritt, wenn das Chinin unter Vernachlässigung der genannten Bedingungen gegeben wird.

D. Prognose.

Die Prognose, vom rein bakteriologischen Standpunkte aus betrachtet, ist lediglich nach der Art der vorgefundenen Parasiten zu stellen.

Das durch die großen Parasitenarten hervorgerufene intermittierende Fieber ist das ungefährliche. Es ist nie vorgekommen, dass jemand an einer Ersterkrankung eines solchen Fiebers gestorben wäre. Allerdings kann auch diese Fieberart, wenn Rückfälle und Neuinfektion immer und immer wieder abwechseln, wenn keine oder eine ungenügende Behandlung stattfindet, tödlich werden oder zur Kachexie führen.

Das eigentlich gefährliche Fieber ist das durch den kleinen Tropenfieberparasiten hervorgerufene. Da kann gleich der erste Anfall das Leben bedrohen. Rückfälle sind beim Tropenfieber nicht so häufig als bei dem durch die großen Parasitenarten hervorgerufenen intermittierenden Fieber, aber ein Kranker, der nicht nur Rückfällen, sondern auch dauernden Neuinfektionen ausgesetzt ist, verfällt bei dieser Fieberart noch schneller der Kachexie als bei den intermittierenden Fiebern.

Wir sehen also, dass auch für die Prognose die Untersuchung auf Parasiten ausschlaggebend ist.

Ich möchte nun noch ein Wort über die Prognosestellung im weiteren Sinne des Wortes hinzufügen, wie sie durch die bakteriologische Untersuchung möglich geworden ist.

Wie wir gesehen haben, treten in bestimmten Fieberabschnitten bestimmte Parasitenformen auf. Theoretisch genommen müsste es also sehr einfach sein, mit Hilfe dieser Erscheinung durch das Mikroskop den kommenden Fieberanfall vorauszusagen. Thatsächlich ist dies aber nur mit Beschränkungen möglich.

Zunächst versagt dieser Versuch gänzlich beim Tropenfieber, weil da die Entwicklung der Parasiten unregelmäßig ist. Aber auch bei den intermittierenden Fiebern, die zur selben Stunde einsetzen, ist eine Voraussage des Fieberanfalles auf die Stunde genau — selbst wenn wir von den ante- und postponierenden Fieber absehen — durch die Blut-

untersuchung allein nicht möglich. Denn es ist unmöglich, einem Tertian- bezw. Quartanparasiten anzusehen, ob er 35 oder 41 Stunden alt ist. Das müsste aber der Fall sein, um den erhobenen Blutbefund zu einer genauen Vorhersage verwerten zu können. Man kann daher nach dem Blutbefunde nur sagen, der nächste Anfall wird morgen oder übermorgen eintreten, man kann aber nicht die Stunde des Anfalls bestimmen und thut daher gut, seine Aussage über das Auftreten des Anfalles allgemein zu halten. Aber selbst die Stellung einer allgemein gehaltenen Prognose ist nur in akuten Fällen möglich. Bei chronischer Malaria liegen die Verhältnisse noch ungünstiger. Da ist, wie wir sahen, die Entwicklung auch bei den großen Parasiten unregelmäßig geworden und es kann somit vorkommen, dass man bei einer Untersuchung erwachsene Parasiten im Blute findet und den Anfall daher für kurz bevorstehend erklärt. Der Anfall tritt aber nicht ein und die Parasiten verschwinden aus dem Blute — auch ohne dass Chinin genommen wurde — weil sie nicht zur Teilung kamen.

E. Therapie.

Da wir im Chinin ein »Specificum« besitzen, d. h. ein Mittel, das die Malariaparasiten direkt angreift, so kann ich diese seine Wirkungsweise nicht übergehen.

Soll das Chinin seine spezifische Wirkung voll entfalten, so muss es so gegeben werden, dass es sich kurz vor und zur Zeit der Teilung der Parasiten im Blut befindet. Denn da der Fieberanfall durch die Teilung der Parasiten hervorgerufen wird, so muss diese Teilung eben verhindert werden und das thut das Chinin. Es tötet nicht etwa die jungen Parasiten (R. Koch[3]). Da aber etwa 4 Stunden nach dem Einnehmen von Chinin der höchste Grad der Chininwirkung eintritt, die Teilung der Parasiten aber schon 1—2 Stunden vor dem Anfall beginnt, so muss Chinin — und zwar nicht weniger als 1,0 g — 5—6 Stunden vor dem zu erwartenden Anfall gegeben werden. Diese alte empirische Regel galt von jeher für die intermittierenden Fieber, deren Anfälle ja zur bestimmten Stunde einsetzen. Etwas anders lagen die Verhältnisse beim Tropenfieber. Hier hatte die Erfahrung gelehrt, dass das Chinin nur von Nutzen ist, wenn es in der fieberfreien Zeit gegeben wurde. R. Koch[3] hat uns dafür die wissenschaftliche Erklärung gegeben. Er fand, dass beim Tropenfieber im Fieberabfall und im Beginn der fieberfreien Zeit die großen Tropenringe erscheinen. Diese zeigen an, dass der Parasit sich zur Teilung anschicken will. Da aber die Entwicklung des Tropenparasiten unregelmäßig ist und die Stunde des Anfalls nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann, so muss beim Tropenfieber Chinin 1,0 g beim Auftreten der großen Ringe gegeben und eine gleiche Dosis 4 Stunden später wiederholt werden, damit Chinin auch noch sicher zur Zeit der beginnenden Parasitenteilung im Blute vorhanden ist und die Vollendung der Teilung somit verhindert wird.

Es sind aber beim Chiningeben noch eine Reihe von Vorsichtsmaßregeln zu beachten, wenn man seiner Wirkung auf alle Fälle sicher sein will. Da muss zunächst darauf geachtet werden, dass das Chinin nicht kurz vor oder kurz nach einer Mahlzeit gegeben wird. Denn da sich das Chinin nur in sauren Flüssigkeiten löst, jedenfalls nicht in den stark alkalischen Dünndarmsäften, so geht es zum größten Teil ungelöst wieder ab, wenn es mit dem Speisebrei umgehend aus dem sauren Magen in

den alkalischen Darm befördert wird. Das Chinin wird also am besten bei nüchternem oder fast leerem Magen genommen. Es müssen jedenfalls zur Zeit des Chininnehmens wenigstens 5 Stunden nach einer Mahlzeit verflossen sein und nach einer Chiningabe müssen wenigstens 2 Stunden[2] bis zur nächsten Mahlzeit vergehen. Dann darf das Chinin weder in Pillen noch in Cigarettenpapier genommen werden. Denn der Magensaft vermag derartige Umhüllungen des Chinins nicht zu lösen. Auch Chinintabletten gehen häufig unverändert wieder im Stuhle ab.

Lässt sich das Chinin aus bestimmten Gründen nicht per os geben, so kann es unter die Haut gespritzt werden. Es wirkt da ebensogut, als per os, obgleich es in die schwach alkalischen Gewebssäfte gebracht wird. Ja, es wird auch aufgesogen, wenn es als Klysma verabreicht wird, wie der Fall von Tomaselli[8] zeigt, in dem nach einem Klystier, das Chinin 1,0 enthielt, Schwarzwasserfieber eintrat.

Ueber die Resorption der Chininsalze hat in jüngster Zeit Kleine[2] grundlegende Untersuchungen veröffentlicht, auf die ich infolge des beschränkten Raumes leider nicht näher eingehen kann.

Neben dem Chinin kommt als Heilmittel bei den Malariafiebern nur noch das von Ehrlich[1] und Guttmann zuerst angewendete Methylenblau med. pur. Höchst in Betracht. Das Methylenblau, das in Dosen von 0,2 fünfmal täglich gereicht wird, hat einen entschiedenen Einfluss auf die Quartanparasiten. Bei den anderen Parasitenarten ist seine Wirkung nicht so deutlich, aber doch nachweisbar (Ollwig[6]).

Das Methylenblau ist insofern wertvoll, als es kein Schwarzwasserfieber hervorruft und daher in Fällen von Schwarzwasserfieber, in denen Parasiten gefunden werden, anwendbar ist.

In neuster Zeit ist das Euchinin empfohlen worden und hat sich anscheinend bewährt. Es wird in Mengen von 1,0—1,5 gegeben. Ich habe darüber keine eigenen Erfahrungen.

Auf die symptomatische Behandlung der Malariafieber einzugehen, entspricht nicht dem Zwecke dieses Buches.

Litteratur.

[1] Ehrlich & Guttmann, Berl. klin. Wochenschr., 1891, S. 953. — [2] Kleine, Ueb. d. Resorpt. v. Chininsalz. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., 1901, Bd. 38, S. 458. — [3] R. Koch, Aerztl. Beobacht. in d. Trop. Dtsch. Kol.-Ges., Abt. Berlin-Charlottenburg, 1897/98, Heft 7. — [4] Mannaberg, Die Malariakrankh., 1899. — [5] Marchiafava & Bignami, Dtsch. med. Wochenschr., 1891. — [6] Ollwig, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., 1899, Bd. 31, S. 317. — [7] Ruge, Einf. in d. Studium d. Malariakrankh., 1901. — [8] Tomaselli, La intossicaz. chin. e l'inf. mal., 1897.

VI. Die hygienischen Beziehungen der Malariaparasiten.

Prophylaxe und Ausrottung der Malariafieber.

Die Malariaprophylaxe hat die Menschen schon seit Jahrhunderten beschäftigt. Namentlich waren es die seefahrenden Nationen, die gegen diese Krankheit zu Felde zu ziehen hatten. Als erste fingen die alten Portugiesen damit an, als sie im 15. Jahrhundert ihre Entdeckungsfahrten an der westafrikanischen Küste machten. Sie hatten dort in geradezu erschreckender Weise vom Fieber zu leiden. Das Chinin war ihnen damals noch unbekannt und sie suchten sich dem Stande ihrer medizinischen Kenntnisse entsprechend zu helfen. Die Generalidee, von der sie ausgingen, war, wie wir jetzt wissen,

ganz richtig. Sie suchten nämlich die Ursache der Fieberfestigkeit der westafrikanischen Eingeborenen in einer von der ihrigen verschiedenen Blutbeschaffenheit. Um aber selbst eine Blutbeschaffenheit zu erlangen, wie sie den Eingeborenen eigen war, verfielen sie auf eine falsche Spezialidee. Sie nahmen an, dass die Eingeborenen eine andere Blutbeschaffenheit hätten, weil sie andere Nahrungsmittel und anderes Wasser genossen. Um also die gleiche Blutbeschaffenheit wie die Eingeborenen zu erlangen, lebten die Portugiesen nach Art der Eingeborenen, d. h. sie benutzten ausschließlich das Wasser und die Nahrungsmittel des Landes. Außerdem ließen sie sich durch zahlreiche Aderlässe nach und nach eine Menge Blut abzapfen, in der Hoffnung, dass nun das aus der Landesnahrung neu gebildete Blut dem Negerblut gleichartig werden würde.

Derjenige, der die Malariaprophylaxe zum ersten Mal wirklich sachgemäß betrieb, war der Graf Bonneval, der 1717 im Türkenkrieg nicht nur selber prophylaktisch Chinin nahm, sondern auch seine Diener nehmen ließ. Nach Kramers Bericht blieben Bonneval und seine Diener gesund. Leider wird nichts über die Menge des genommenen Chinins gesagt.

Dank den Forschungen von R. Koch[6] unterscheiden wir heute zwischen der Malariaprophylaxe und der Ausrottung der Malariafieber. Die Malariaprophylaxe zerfällt in die persönliche und die allgemeine.

a) Persönliche Prophylaxe. Die persönliche Prophylaxe tritt in ihr Recht, sobald es gilt, die einzelne Person vor der Ansteckung mit Malaria zu schützen. Bei der gedrängten Kürze, die bei Behandlung dieses Kapitels walten muss, kann ich leider nicht alle die Wandlungen berücksichtigen, die diese Frage im Laufe der Zeit erfahren hat. Ich will nur soviel sagen, dass die einzig rationelle Malariaprophylaxe die Chininprophylaxe ist und zwar in der Form, in der wir sie durch R. Koch[6] erhalten haben, die unabhängig von ihm bereits Marinestabsarzt Schröder[10] in Kamerun geübt hatte. Denn diese Art der Prophylaxe ist unter allen Umständen anwendbar und sicher in ihrem Erfolg, während andere Mittel nur vorübergehend oder nur unter besonderen Verhältnissen anwendbar sind. R. Kochs Verfahren besteht darin, dass jeden 10. und 11. Tag je 1,0 Chinin genommen wird und wenn dann doch noch Fieber auftritt, bereits jeden 9. und 10. Tag. Auch ist man mit diesem Verfahren imstande — NB., wenn die im vorigen Kapitel angegebenen Vorsichtsmaßregeln beim Chininnehmen eingehalten werden — chronische Malariafieber, die einer unregelmäßigen Chininbehandlung widerstanden haben, zu heilen.

Für die persönliche Prophylaxe kommen noch in Betracht:

1. Einreibungen mit ätherischen Oelen wie z. B. Nelken- und Chrysanthemumöl. Die Stechmücken werden so lange abgehalten, als das Oel riecht, d. h. höchstens $^1/_2$ Stunde lang. Etwas bessere Erfolge hat Ruge mit Einreibungen von Kummerfeldschem Waschwasser gehabt, das Schwefel suspendiert enthält, der sich beim Eintrocknen in feinster Schicht auf der Haut niederschlägt. Er wendete dies Verfahren an, weil d'Abaddee[1] berichtet hat, dass die Arbeiter, die in Schwefelgruben zu thun haben, frei von Malariafiebern bleiben oder doch wenigstens sehr viel seltener als andere Leute derselben Gegend von Malariafiebern befallen werden. Der Schwefelgeruch muss also den Mücken unangenehm sein.

2. Das Moskitonetz über dem Bett und die Drahtnetze vor Fenstern und Thüren sind gute Schutzmittel und namentlich ein Moskitonetz ist in einer mückenreichen Gegend unentbehrlich, weil man ohne ein solches

nicht schlafen kann. Indes man muss sich stets bewusst sein, dass solche Mittel nie absolut sicher vor Malaria schützen können, namentlich nicht in Gegenden, in denen der Anopheles wie z. B. im tropischen Afrika auch am Tage sticht. An anderen Orten wie z. B. in Italien, wo der A. maculipennis (Meigen), der dort hauptsächlich als Malariaüberträger in Frage kommt, nur von Sonnenuntergang bis Sonnenaufgang fliegt und sticht, kann man sich durch die genannten Vorrichtungen schützen, wenn man sich während der Flugzeit des Anopheles hinter die Drahtgitter begiebt. Außerhalb derselben ist man aber nach wie vor der Ansteckung ausgesetzt und Schleier und Handschuhe in heißen tropischen Nächten zu tragen, ist ganz unmöglich auf die Dauer. Giebt doch Daniels[3] an, dass es in den Tropen bei der augenblicklich üblichen Bauart der Häuser nicht möglich wäre, sie mit Drahtnetzen zu schützen, weil sie dann zu heiß würden. Für militärische Zwecke sind solche Vorrichtungen gänzlich unbrauchbar, denn sie hindern die Leute am Gebrauch ihrer Waffen.

b) Allgemeine Prophylaxe. Die allgemeine Prophylaxe hat den Schutz gegen Ansteckung mit Malaria durch Vernichtung der Stechmücken zu erreichen versucht. Es ist vorgeschlagen worden, die Tümpel, in denen der Anopheles seine Brutplätze hat, mit Petroleum zu begießen und dadurch die Larven abzutöten. Das hat sich aber aus verschiedenen Gründen als unausführbar erwiesen. Denn erstens kann man in einem tropischen Sumpfland nie alle Anophelestümpel auffinden, zweitens bilden sich nach jedem Regen neue, drittens braucht man, sollen die Larven wirklich abgetötet werden, für einen Quadratmeter Wasserfläche wenigstens einen halben Liter Petroleum (Kerschbaumer) und viertens müssen diese Petroleumbegießungen wenigstens alle 8 Tage wiederholt werden, sonst entwickeln sich doch wieder neue Larven.[11]

Ebenso steht es mit dem Trockenlegen von sumpfigem Boden. Auch diese Idee ist theoretisch ganz richtig, aber wegen des Kostenpunkts nur für kleine Bezirke z. B. größere Städte durchführbar. R. Ross[9] macht augenblicklich Versuche, tropische Städte von den Mücken zu befreien.

Selbstverständlich wird man, wenn irgendwo ein anopheleslarvenhaltiger Tümpel leicht trockengelegt werden kann, ihn trocken legen, aber man muss dabei immer im Auge behalten, dass man durch solche Maßnahmen nur dann etwas schaffen kann, wenn das einmal eingeleitete Verfahren regelmäßig auf das peinlichste fortgesetzt wird, dass aber ein gewonnener Erfolg sofort wieder in Frage gestellt wird, sobald die betreffenden Maßnahmen ausgesetzt werden. Umgekehrt muss aber dafür gesorgt werden — und das kommt namentlich für eben erst geschaffene Kolonieen in den Tropen in Betracht —, dass keine neuen Brutplätze für den Anopheles vom Menschen selbst geschaffen werden. Das geschieht oft und in der verschiedensten Art und Weise. Namentlich schlecht angelegte Entwässerungsgräben, die entlang von neu gebauten Straßen führen, werden zu Brutplätzen für den Anopheles. Ja, sogar schlecht angelegte Wege selbst, in deren Einsenkungen sich Wasser nach Regenfall ansammelt, können zu einer Kette von Brutplätzen für den Anopheles werden[2].

Wohnen nun an diesen Straßen Eingeborene mit ihren Familien und liegen die Wohnungen der Europäer innerhalb oder dicht neben den Eingeborenenniederlassungen, so ist für die Europäer die Infektion mit Malaria sicher. Solche Verhältnisse bestehen aber in fast allen westafrikanischen Küstenplätzen. Sehr anschaulich schildern das neben Stephens[12], Christophers[13] und Ross auch Annett, Dutton & Elliott[2].

Nun ist in neuster Zeit, nachdem R. Koch[6] die allgemeine Malariainfektion der Eingeborenenkinder festgestellt hatte und Stephens, Christophers[12, 13, 14] und Daniels[4] diese Thatsache für West-, Ostafrika und Indien bestätigt und hinzugefunden haben, dass sich die infizierten Ano-

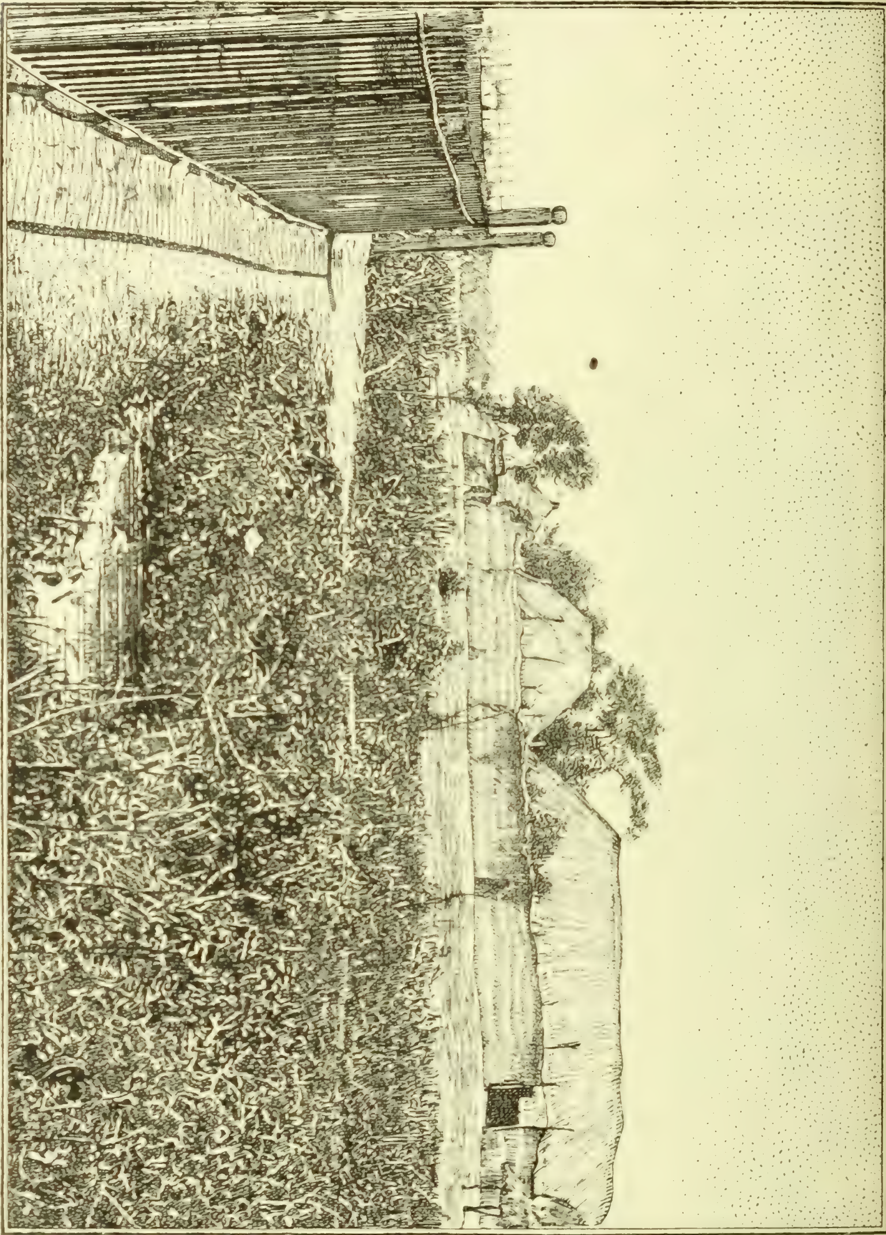


Fig. 45. Anophelesbrutplatz in Lokodja (Nigeria), bestehend aus einem Teil eines schlecht konstruierten Entwässerungsgrabens. Links der Zaun einer Faktorei, dicht daneben im Hintergrunde die Hütten der Eingeborenen-Niederlassung.

pheles immer in den Hütten der Eingeborenen finden, von diesen letzteren Forschern der Vorschlag gemacht worden, in den tropischen Ansiedlungen die Europäerbehausungen von denen der Eingeborenen zu trennen, weil

ja nach diesen Befunden kein Zweifel mehr darüber sein kann, dass die Eingeborenen und namentlich die Kinder derselben die Quelle für die Weiterverbreitung der Malariafieber sind.

Der Vorschlag konnte deshalb gemacht werden, weil die genannten Forscher auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Resultat kamen, dass der Anopheles für gewöhnlich nicht weiter als $1/2$ höchstens 1 km weit fliegt. Ziemann hat allerdings berichtet, dass er in Kamerun Anopheleslarven noch in einem Tümpel fand, der 1400 m weit von den nächsten menschlichen Wohnungen entfernt lag. Danach müssten also die Europäerhäuser wenigstens $1\,1/2$ km von den Hütten der Eingeborenen entfernt angelegt werden. Theoretisch ist auch dieser Vorschlag durchaus richtig. Wer aber tropische Verhältnisse und die ebenso faulen als für den Europäer leider ebenso unentbehrlichen farbigen Diener kennt, der wird den Vorschlag der englischen Forscher praktisch nicht für gut durchführbar halten.

Diesen Vorschlägen gegenüber steht das von R. Koch eingeschlagene Verfahren: die Ausrottung der Malariaparasiten. Er ging von dem Grundsatze aus, dass die Malaria ebenso wie die Pest oder Cholera bekämpft werden müsste, d. h. dass man namentlich die leichten Fälle, die nicht zur Kenntnis des Arztes gelangen und daher am meisten zur Verbreitung beitragen, aufsuchen und unschädlich machen müsste. Dies letztere ist nun bei der Malaria gerade besonders wichtig und bildet sozusagen den Angelpunkt in deren Hygiene. Denn gerade die kleinen kaum beachteten Fieber, die Rückfälle, sind es, die, wie R. Koch[6] zeigte, das Bindeglied zwischen den sommerlichen Malariaepidemieen bilden. Wird dieses Bindeglied zerstört, das heißt werden die Malariaparasiten im menschlichen Blute durch eine chronische Chininbehandlung vernichtet, so kann sich der Anopheles nicht mehr anstecken und die Parasiten nicht weiterverbreiten. Um das Bindeglied aber zerstören zu können, ist es notwendig, alle vorhandenen Kranken durch Blutuntersuchungen aufzufinden. Koch[6] hat das unter Assistenz von Ollwig in Stephansort (Neu-Guinea) gethan und erreicht, dass er in kurzer Zeit diese Station malariafrei machte. Nun liegen die Verhältnisse in anderen Tropenländern, wo man es mit einer fluktuierenden, faulen, indolenten und widerhaarigen Bevölkerung zu thun hat, nicht so günstig wie in Stephansort. Man darf daher nicht etwa erwarten, dass die Erfolge des Kochschen Verfahrens dort, wo es eingeleitet worden ist, sich so schnell zeigen werden, wie in Stephansort. Ich möchte aber in dieser Beziehung auf das früher erwähnte Beispiel des Hafenbaus von Wilhelmshaven verweisen. Die Hafenarbeiter wurden regelmäßig mit Chinin behandelt, allerdings nicht chronisch. Es war für die Tausende von Kranken nur ein Arzt vorhanden und doch haben wir bereits in den letzten 6 Jahren des Hafenbaus eine ganz erhebliche Abnahme der Malariamorbidität gegenüber den ersten 6 Jahren des Hafenbaus. Der damalige Berichterstatter, Wenzel[15], sah das Abnehmen der Malariafieber als eine Folge der Verlegung des Arbeitsfeldes an. Während der ersten 6 Jahre war hauptsächlich am Außendeich, später weiter binnenlands, wo der Boden nicht ganz so feucht war, gearbeitet worden.

Gegen das Verfahren von Koch hat F. Plehn[9a] eingewendet, dass durch die Chininisierung der Eingeborenen diesen die Immunität genommen und dadurch die Sache noch schlimmer gemacht würde, als sie bisher wäre, weil dann auch die erwachsenen Eingeborenen die Träger der Malariaparasiten werden würden, während es bis jetzt nur die Kinder wären. Er hat daher vorgeschlagen, die Leute künst-

lich zu immunisieren, indem man sie durch infizierte Anopheles stechen und durch kleine Chiningaben das nachher auftretende Fieber nicht gefährlich werden ließe. Demgegenüber ist wiederum einzuwenden, dass man jemandem, dem man durch chronische Chininbehandlung die Immunität nimmt, auch die Malariaparasiten nimmt und so den gewünschten Erfolg erreicht. Will man aber jemanden in einer Gegend, wo, wie z. B. in Neu-Guinea, alle Malariaarten vorkommen, gegen Malariafieber immunisieren, so muss man ihn gegen alle drei Arten des Malariafiebers immunisieren und das dürfte die Widerstandsfähigkeit eines Individuums überschreiten.

Dazu kommt, dass ein derartiges Immunisierungsverfahren die Gefahr des Schwarzwasserfiebers in sich birgt. (Vergl. Seite 808.)

Litteratur.

[1] d'Abaddee, Journ. Soc. Chem. Ind., Bd. 1, p. 515, cit. nach Weyl. — [2] Annett, Dutton, Elliott, Report of the Mal.-Exped. to Nigeria. Liverpool School of Trop.-Med., Memoir 3. — [3] Daniels, Distrib. of Breeding Grounds of Anoph. Royal Soc. Rep. to the Malaria-Com., 5. Series, p. 32, 1901. — [4] Ders., Blackwater Fever in Br. C.-A. Ibid., 5. Series, p. 54, 1901. — [5] Koch, R., Aerztl. Beobacht. in d. Tropen. Dtsch. Kol.-Ges., Abt. Berlin-Charl., 1897/98, Heft 7. — [6] Ders., 1., 2. u. 3. Bericht über die Thätigkeit der Mal.-Exped. Dtsch. med. Woch., 1899, Nr. 5, 17, 18. — [7] Mannaberg, Die Malariakrankheiten, 1899. — [8] Marchiafava & Bignami, Deutsche med. Woch., 1891. — [9a] F. Plehn, Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg., 1901, Bd. V., Heft 2. — [9] Ross, R., First Progr. Rep. of the Camp. against Mosquit. in Sierra Leone. Liverpool School of Trop.-Med. Mem. 5, Part 1. — [10] Schroeder, Sanitätsbericht über die Kais. Deutsche Marine, 1897/98. S. 144. — [10a] Ruge, Einf. in d. Stud. d. Malerkr., 1901. — [11] Stephens & Christophers, Distrib. of Anoph. in Sierra Leone. Royal Soc. Rep. to the Malaria-Com., 1. Series, 1900. — [12] Dies., The Native as the Prime Agent in the Mal.-Inf. of Europeans. Ibid., 2. Series, 1900. — [13] Dies., The Mal.-Inf. of Nativ. Childr. Ibid., 3. Series, 1900. — [14] Dies., Relat. betw. Enlarg. Spleen and Par.-Inf. Ibid., 6. Series, 1902. — [15] Wenzel, Die Marschfieber, 1871.

VII. Pathogenese.

Die allen Malariafiebern eigentümlichen Erscheinungen bestehen in der sogenannten Melanämie, der Blutarmut und den Fieberanfällen.

Die Erklärung der Melanämie, die 1854 eingehend von Frerichs beschrieben wurde und mit der sich auch Virchow beschäftigt hat, machte früher große Schwierigkeiten. Man glaubte, dass die schwarzen Pigmentkörnchen direkt durch den Zerfall der roten Blutkörperchen entständen. Die Entdeckung der Malaraparasiten durch Laveran hat die Entstehungsweise der Melanämie mit einem Male klargelegt und wir können jetzt ihre Entstehung direkt unter dem Mikroskop verfolgen. Wie wir gesehen haben, erscheinen die Jugendformen der Malariaparasiten in den roten Blutkörperchen als kleine farblose Flecken. Mit ihrem Heranwachsen treten zunächt vereinzelte feine Pigmentstippchen (Melanin) in ihnen auf, die an Zahl und Größe langsam zunehmen, bis wir in den erwachsenen Parasiten einen kleinen Pigmentklumpen finden. Hand in Hand mit der Zunahme des Pigmentes geht ein langsames Aufgezehrtwerden der befallenen roten Blutkörperchen. Das lässt sich am besten bei der Entwicklung der Tertianparasiten beobachten, weil hier mit dem Heranwachsen des Parasiten ein Verblassen und Aufquellen des befallenen roten Blutkörperchens Hand in Hand geht, das die Zerstörungsthätigkeit resp. Verdauungsthätigkeit des Parasiten besonders gut erkennen lässt, während das bei den andern beiden Malariaparasitenarten nicht so deutlich der Fall ist. Allen drei Parasitenarten ist also eine

allmähliche Bildung von Pigment gemein. Das Pigment entwickelt sich im Parasiten, ist ein Stoffwechselprodukt desselben und aus dem vom

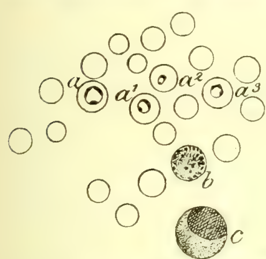


Fig. 46. Parasitenbefund bei einem einfachen Tertianfieber kurz nach Ablauf des Anfalls (schematisch). *a*-*a*³ kleine Tertianringe (in ihrer Entwicklung verschieden weit vorgeschritten); *b* Makrogamet (freie Sphäre); *c* großer mononukleärer Leukocyt. (Vom Verf. gez.)

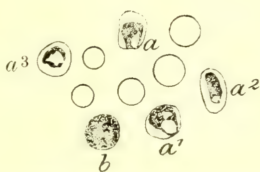


Fig. 47. Parasitenbefund bei einem einfachen Tertianfieber 24 Stunden nach dem Fieberanfall (schematisch). *a*-*a*³ große Tertianringe. *a*³ deutlich in der Entwicklung zurückgeblieben; *b* Makrogamet (freie Sphäre). (Vom Verf. gez.)

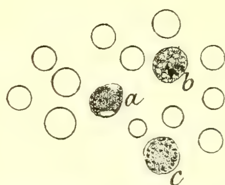


Fig. 48. Parasitenbefund bei einem einfachen Tertianfieber im Beginn des Anfalls (schematisch). *a* fast erwachsener Tertianparasit; *b* Teilungsform; *c* Makrogamet (freie Sphäre). (Vom Verf. gez.)

Parasiten aufgezehrten Hämoglobin des roten Blutkörperchens entstanden. Bei der Teilung der Parasiten wird das Pigment frei, von den weißen Blutkörperchen aufgenommen und im Knochenmark, sowie in Milz und Leber abgelagert.

Ebenso leicht wie wir jetzt das Zustandekommen der Melanämie erklären können, ebenso leicht erklärt sich das rasche Entstehen der auffallenden Blutarmut bei den Malariakranken. Es werden eben zahlreiche rote Blutkörperchen bei jeder Parasitenteilung zerstört und es werden immer sehr viel mehr auf einmal zerstört als auf einmal wieder ersetzt werden können.

Nicht ganz so einfach wie Melanämie und Blutarmut sind die Fieberanfälle zu erklären.

Derjenige, der uns über die Pathogenese der Malariafieber die erste Aufklärung gab, war GOLGI[1] (1885—86). Er erkannte, dass der Fieberverlauf bei den intermittierenden Fiebern in ganz bestimmter Weise von dem Entwicklungsgang der Malariaparasiten abhängig ist. Er zeigte ferner, dass wohl die Tertian- und Quartanfieber durch besondere Parasiten hervorgerufen werden, nicht aber die Quotidianfieber. In welchem Verhältnis die verschiedenen Entwicklungsstufen des Tropenfieberparasiten zum Fieberverlauf stehen, hat erst R. KOCH[8] (1898) gezeigt.

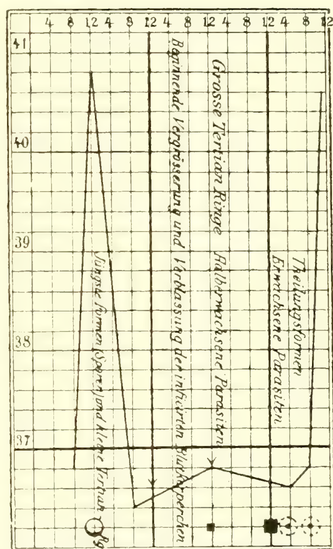


Fig. 49. Verhältnis der Tertianparasiten zum Fieberverlauf (schematisch).*)

Untersucht man das Blut bei einem einfachen Tertianfieber (Tertiana simplex, Tertiana benigna simplex)

*) Fig. 49-51 und Fig. 55. 57. 58 aus RUGE, Einf. in d. Stud. d. Malerkr., 1901, entnommen.

kurz nach Ablauf des Anfalls, so findet man kleine Tertianringe im Blute (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 47), 24 Stunden nach dem Anfall halberwachsene Parasiten als große Tertianringe oder als sogenannte amöboïde (abenteuerlich gestaltete) Formen (vergl. Atlas, Taf. III, Fig. 48), die in bereits mehr oder weniger stark vergrößerten und etwas blassen roten Blutkörperchen liegen. Nach weiteren 24 Stunden, also im Beginn des neuen Anfalls, und auch schon 1—2 Stunden vor dem Anfall, treten die Teilungsformen (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 50—54, 59—61, Tafel IV, Fig. 103—108) auf und mit ihnen oder unmittelbar nach ihrem ersten Erscheinen das Fieber, während der Infizierte so lange als die Parasiten heranwachsen, fieberfrei ist. Das Verhältnis der verschiedenen Parasitenformen zur Fieberkurve giebt die nebenstehende schematische Fiebertafel.

Es erscheinen also nach diesem Schema bei einem einfachen Tertianfieber zu ganz bestimmten Zeiten immer ganz bestimmte Entwicklungsstufen der Parasiten. Man sagt dann: es befindet sich eine Parasitengeneration im Blute.

Indes man darf nicht glauben, dass im gegebenen Falle die Parasitenformen, die zu einer bestimmten Zeit zur Beobachtung kommen, immer gleich weit in ihrer Entwicklung vorgeschritten sind. Da die Teilung der Parasiten nicht zu gleicher Zeit erfolgt, sondern sich über einen Zeitraum von 4—8 Stunden hinziehen kann, so wird man unmittelbar nach dem Anfalle nicht nur kleinste Tertianringe, sondern auch hin und wieder eine verspätete Teilungsform finden. Am buntesten kann das Bild werden, wenn der Fieberanfall unmittelbar bevorsteht. Da findet man neben vollendeten Teilungsformen noch solche, die sich eben zur Teilung anschicken, andererseits aber auch bereits ganz vereinzelte kleinste Tertianringe, die von Parasiten stammen, die sich schon sehr früh geteilt haben. Besonders zu achten ist auf die Gameten, die ja, wenn erst ein Fieberanfall dagewesen ist, in einzelnen Exemplaren in allen Fieberstadien auftreten und die bei oberflächlicher Betrachtung leicht für erwachsene asexuale, aktive Parasiten gehalten werden können. Wird dieser Irrtum aber begangen, dann ist leicht der Schluss gezogen, die Lehre Golgis ist falsch. Der Beobachter glaubt dann bei einem einfachen Tertian- oder Quartanfieber Parasitenformen verschiedener Altersstufen — also verschiedene Generationen — nebeneinander zu finden. Um diesen Irrtum unmöglich zu machen, habe ich nicht nur die Gameten auf das eingehendste beschrieben, sondern auch eine Reihe Abbildungen dieser Formen gegeben. Wenn man also bei einem einfachen Tertian- oder Quartanfieber neben zahlreichen halberwachsenen verschiedene ganz erwachsene Parasitenformen findet, so unterziehe man diese letzteren stets einer genauen Untersuchung. Sie werden sich regelmäßig als Gameten entpuppen. Natürlich müssen sie dann bei Beurteilung der Frage: befinden sich ein oder zwei asexuale Parasitengenerationen im Blute, ausgeschieden werden. Denn sie gehören zur sexualen Entwicklungsreihe und haben mit dem Auslösen des Fieberanfalls nichts zu thun.

Entsprechend gestalten sich die Verhältnisse bei einem einfachen Quartanfieber (Quartana simplex).

Auch hier finden wir unmittelbar nach dem Ablauf des Anfalls kleine Ringe in den Blutkörperchen (vergl. Atlas, Tafel III, Fig. 63). 24 Stunden nach dem Anfall treten die schmalen Quartanbänder auf (vergl. Atlas, Taf. III, Fig. 65), die nach weiteren 24 Stunden doppelt und dreifach so breit geworden als anfangs sind und das Blutkörperchen fast ausfüllen. Schließlich nach 72 Stunden erscheinen die Teilungsformen

und mit ihnen setzt auch hier der Fieberanfall ein. Während der Entwicklung der Parasiten bleibt der Kranke fieberfrei.

Wir beobachten also beim einfachen Quartanfieber in entsprechender

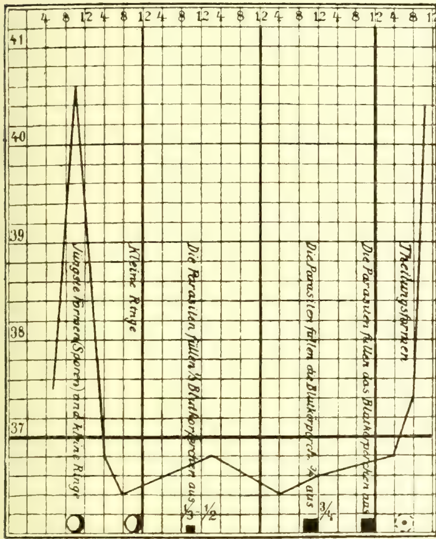
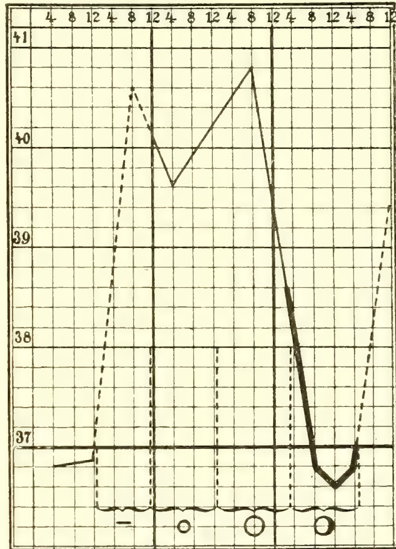


Fig. 50. Verhältnis der verschiedenen Entwicklungsstadien des Quartanparasiten zum Fieberverlauf (schematisch).



O = *kleiner Tropenring*
O = *mittlerer* „
O = *grosser* „

Fig. 51. Verhältnis der verschiedenen Entwicklungsstadien des Tropenfieberparasiten zum Fieberverlauf (schematisch).

Weise dieselben Erscheinungen wie beim einfachen Tertianfieber: zu bestimmten Zeiten haben wir Parasiten von bestimmter Größe im Blute d. h. es befindet sich eine Generation von Parasiten im Blute.

Bei einem Tropenfieber (Febris tropica, Tertiana maligna, Semi-

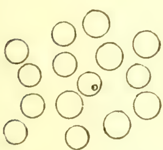


Fig. 52. Parasitenbefund bei einem einfachen Tropenfieber (N)*) im Fieberanstieg und im Beginn der Fieberhöhe (schematisch). Ein kleiner Tropenring. (Gezeichnet vom Verfasser.)

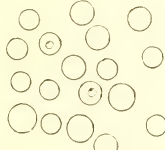


Fig. 53. Parasitenbefund bei einem einfachen Tropenfieber (N) auf der Fieberhöhe (schematisch). Spärliche mittelgroße Tropenringe. (Gez. vom Verf.)

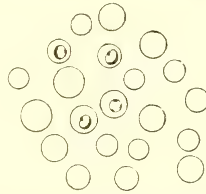


Fig. 54. Parasitenbefund bei einem einfachen Tropenfieber (N) im Fieberabfall und im Beginn der Apyrexie (schematisch). Verhältnismäßig zahlreiche große Tropenringe. (Gez. vom Verf.)

tertian, Bidua, Aestivo-Autumnalfieber, Sommer-Herbst-Fieber) gestalten sich die Verhältnisse etwas anders. Zunächst müssen wir streng zwischen Neuerkrankungen und Rückfällen scheiden. Denn nur die ersteren sind in pathogenetischer Beziehung zu verwerten. Beim Tropenfieber dauert

*) N = Neuerkrankung.

der einzelne Fieberanfall 24—48 Stunden und hier finden wir im Fieberanstieg gar keine oder vielleicht einen oder zwei kleine Tropenringe*); auf der Fieberhöhe spärliche mittelgroße Tropenringe und erst im Fieberabfall treten die großen Tropenringe verhältnismäßig zahlreich auf. Auf Fiebertafel 51 stellt der punktierte Teil der Kurve diejenige Zeit dar, während welcher für gewöhnlich im peripherischen Blut gar keine Parasiten gefunden werden. Die Zeit, in welcher die Parasiten spärlich auftreten, ist durch eine schwachausgezogene Linie, diejenige Zeit, in welcher die Parasiten relativ häufig gefunden werden, durch eine stark ausgezogene Linie markiert. Auf der schematischen Fiebertafel sind keine Teilungsformen eingetragen und das bedarf einer Erklärung.

Teilungsfiguren kommen nämlich beim Tropenfieber so gut wie nie im peripherischen Blute zu Gesicht. Nur in einzelnen Fällen, in denen eine ungeheure starke Infektion besteht, werden sie in spärlicher Anzahl im peripherischen Blute beobachtet.

Die im peripherischen Blut fehlenden Teilungsformen sind schon frühzeitig von Marchiafava & Celli in den Haargefäßen innerer Organe wie Milz, Gehirn und Knochenmark gefunden worden. Warum aber gerade diese Organe von den zur Teilung schreitenden Parasiten aufgesucht werden, ist nicht zu sagen. Wir wissen nur soviel, dass gegen Ende der fieberfreien Zeit die großen Tropenringe aus dem peripherischen Blute verschwinden, dass die Teilung der Parasiten innerhalb der genannten Organe vor sich geht und dass damit der langdauernde Anfall einsetzt.

Indes das Verhältnis des Wachstums des Tropenparasiten zur Fieberkurve und seine Entwicklung ist nicht so regelmäßig wie es eben die kurze schematische Schilderung gegeben hat. Es kommen Abweichungen vor. Die Entwicklung des Tropenparasiten schwankt zwischen 24 und 48 Stunden. Warum das so ist, kann nicht angegeben werden. Denn alle Versuche für die verschiedenen Tropenfieber mit ihren verschieden lange dauernden Anfällen verschiedene Parasitenarten abzuspalten, sind bis jetzt als fehlgeschlagen anzusehen.

Die Länge des Tropenfieberanfalls spricht dafür, dass die Teilung beim Tropenfieberparasiten sich über eine längere Zeit hinzieht als dies bei den beiden großen Parasitenarten der Fall ist. Indes darf man nicht etwa annehmen, dass die Teilung in fortlaufender Kette sich über das ganze Fieberstadium erstreckte. Wenn das nämlich der Fall wäre, so müssten stets alle drei Arten von Tropenringen nebeneinander beobachtet werden. Das ist aber nicht so. Wir finden zwar im Einzelfalle die drei Ringarten in der schematisch gegebenen Reihenfolge niemals absolut rein vor, aber die Abweichungen, die in dieser Beziehung beobachtet werden, entsprechen denjenigen, die bei den beiden großen Parasitenarten beschrieben und erklärt wurden.

Der wichtigste biologische Vorgang während der Entwicklung einer Parasitengeneration ist die Teilung. Denn, wie wir gesehen haben, tritt mit der Teilung der Fieberanfall auf und wir sind in diesem Falle berechtigt zu sagen: »post hoc ergo propter hoc.« Dass es in der That die Teilung der Parasiten ist, die den Fieberanfall hervorruft, kann man am besten dadurch zeigen, dass man ein Medikament verabreicht, dass zwar die Teilung der Malariaparasiten verhindert, aber die Parasiten sonst nicht schädigt und nicht sofort aus dem peripherischen Blut ver-

*) Ich sage ausdrücklich kleiner resp. großer »Tropenring«, damit nicht etwa durch die einfache Bezeichnung »kleiner resp. großer Ring« eine Verwechslung mit dem kleinen Tertianring bezw. Quartanring entsteht.

treibt. Zu diesem Zweck eignet sich das Methylenblau am besten und zwar lässt sich seine Wirkung wiederum am besten beim Quartanparasiten verfolgen. Giebt man nämlich bei einem einfachen Quartanfieber in der richtigen Weise Methylenblau, so hören die Fieberanfälle sofort auf. Trotzdem finden sich bei fortgesetztem Methylenblaugebrauch noch vier Tage und länger nach dem Aufhören des Fiebers im Blute Quartanparasiten jeglicher Entwicklungsstufe vor, mit Ausnahme von Teilungsformen. Dieser Vorgang beweist also, dass allein die Teilung der Parasiten das Fieber hervorruft, dass die bloße Anwesenheit der Parasiten nicht dazu genügt, und dass ein Arzneimittel, dass die Teilung der Parasiten verhindert, auch das Fieber beseitigt.

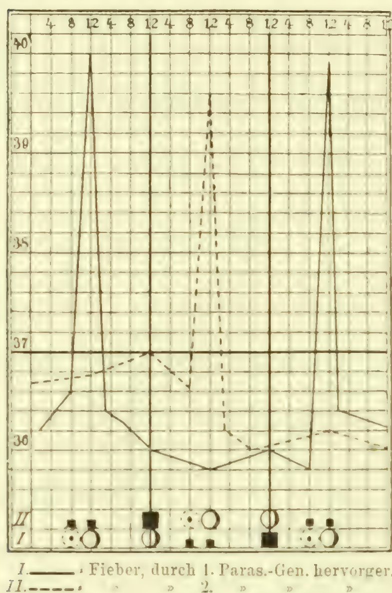
Soweit ließen sich die allgemeinen, bis jetzt besprochenen pathogenetischen Beziehungen der Parasiten leicht klarlegen. Die bisher gegebenen Erläuterungen genügen aber nicht für diejenigen Fälle, in denen das Malariafieber täglich Anfälle hervorruft. Denn einen Parasiten des Quotidianfiebers haben wir bis jetzt noch nicht kennen gelernt und doch fasste man früher das Quotidianfieber als eine selbständige Fieberart auf. Aber auch für die Entstehungsweise dieser Fieber hat Golgi die richtige Erklärung gegeben. Er wies nach, dass das Quotidianfieber nicht ein durch eine besondere Parasitenart hervorgerufenes Fieber, sondern entweder ein doppeltes Tertian- (Tertiana duplex sive duplicata) oder ein dreifaches Quartanfieber (Quartana triplicata) ist. Diesen Nachweis konnte er nur dadurch erbringen, dass er erkannt hatte, dass es einen ganz bestimmt charakterisierten Tertian- und Quartanparasiten gab und dass der Fieberanfall bei diesen Fieberarten immer mit der Teilung der Parasiten zusammenfiel. Da er nun bei den Untersuchungen der Quotidianfieber immer nur Tertian- oder Quartanparasiten und täglich zur Stunde des Anfalls Teilungsformen fand, so erkannte er ganz richtig, dass bei einem durch Tertianparasiten hervorgerufenen Quotidianfieber immer zwei Parasitengenerationen, die in Abständen von 24 Stunden, bei einem durch Quartanparasiten hervorgerufenen Quotidianfieber aber drei Generationen von Quartanparasiten, die ebenfalls in 24stündigen Abständen zur Teilung kamen, im Blute vorhanden waren.

Diese Entdeckung Golgis bedeutete einen großen Fortschritt in der Pathogenese der Malariafieber und macht seinem Scharfsinn alle Ehre, denn auf den ersten Blick ist der mikroskopische Befund bei einem doppelten Tertianfieber (Tertiana duplicata sive duplex) und namentlich bei einem dreifachen Quartanfieber (Quartana triplicata) verwirrend, weil man alle Formen: Ringe, halberwachsene, erwachsene Parasiten und Teilungsformen nebeneinander finden kann, so dass jede Gesetzmäßigkeit zu fehlen scheint.

Wenn man aber den Befund graphisch darstellt und die einzelnen Parasitengenerationen in entsprechender Weise in die Fiebertafel einträgt, so findet man bald, dass Golgis Erklärung durchaus richtig ist und gut mit dem mikroskopischen Befund übereinstimmt. Man muss dabei natürlich immer im Auge behalten, dass die auf den entsprechenden Fiebertafeln gegebene Darstellung schematisch ist und dass im gegebenen Falle durch die nicht absolut gleiche Entwicklungsdauer sowohl der einzelnen Parasiten als auch der einzelnen Generationen kleine Unregelmäßigkeiten entstehen können.

Das muss namentlich bei Beurteilung der umstehenden Fiebertafel berücksichtigt werden. Denn nach diesem Schema hätten wir bei einem doppelten Tertianfieber wohl halberwachsene Parasiten und Teilungs-

formen nebeneinander zu erwarten oder Ringe und erwachsene Parasiten, nicht aber im ersten Falle auch noch Ringe oder im letzteren Falle außerdem noch halberwachsene Parasiten: und doch kommt das vor. Das hat, wie bereits gesagt, seinen Grund darin, dass die Entwicklung aller Parasiten nicht zu gleicher Zeit vollendet ist, sondern dass einzelne Individuen früher, andere später als die Allgemeinheit zur Reife gelangen. Das lässt sich am besten an den Teilungsformen nachweisen. Man findet nämlich vereinzelte Teilungsformen schon zwei bis vier Stunden vor dem Fieberanfall und andererseits auch noch vier Stunden nach Beginn des Fieberanfalls d. h. das Alter der einzelnen Parasiten derselben Generation kann bis zu 8 Stunden schwanken. Da das bei der zweiten Generation auch der Fall sein kann und ein Altersunterschied von 12—16 Stunden auf das Wachstum eines Tertianparasiten einen deutlich



I ——— Fieber, durch 1. Paras.-Gen. hervorger.
II - - - - » » 2. » » »

Fig. 55. Parasitenbefund bei einem doppelten Tertianfieber (schematisch).

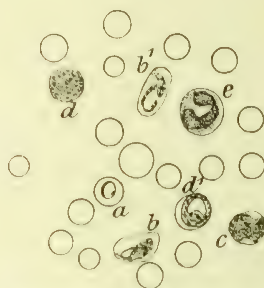


Fig. 56. Parasitenbefund bei einem doppelten Tertianfieber (schematisch). *a* kleiner Tertianring; *b*, b^1 halberwachsene Tertianparasiten; *c* fast erwachsener Tertianparasit; *d* Makrogamet (freie Sphäre); d^1 Mikrogametocyt (noch im roten Blutkörperchen liegend) *e* Polynukleärer Leukocyt. (Gez. vom Verf.)

feststellbaren Einfluss hat, so werden die vom Untersucher bei einem doppelten Tertianfieber gefundenen Parasitenformen mannigfaltiger sein, als sie das Schema giebt. Unter Umständen findet man eben alle Formen nebeneinander. Am buntesten gestaltet sich der mikroskopische Blutbefund, wenn die beiden vorhandenen Parasitengenerationen nicht in 24stündigen, sondern, wie es auch vorkommt, in 30- oder 32stündigen Abständen voneinander zur Reifung kommen d. h. wenn der eine Fieberanfall am Morgen des einen und der zweite Fieberanfall am Nachmittag des zweiten Tages auftritt. Dann findet man zu jeder Zeit alle Parasitenformen nebeneinander.

In entsprechender Weise gestalten sich die Verhältnisse bei einem doppelten oder dreifachen Quartanfieber.

Eine Quartana duplicata d. h. ein Quartanfieber, bei dem sich nur zwei Generationen von Quartanparasiten im Blute finden, wird verhältnismäßig selten beobachtet. Die beiden Parasitengenerationen kommen auch

hier für gewöhnlich in 24stündigen Abständen hintereinander zur Reife (Teilung), so dass immer zwei Tage hintereinander ein Anfall erfolgt und nur immer der dritte Tag fieberfrei ist. Eine solche Quartana duplicata kann später in eine Quartana triplicata übergehen. Es ist also anzunehmen, dass in solchen Fällen von Anfang an drei Parasitengenerationen im Blute waren, dass aber die dritte so schwach an Individuen war, dass sie erst nach längerer Zeit einen Anfall hervorrufen konnte.

Konstruiert man sich eine Quartana duplicata und triplicata, wie das auf Fiebertafel 57 geschehen ist, schematisch und trägt die Entwicklungsstufen der einzelnen Generationen ein, so kann man sich leicht ein übersichtliches Bild von dem Zustandekommen solcher Fieber und dem dabei auftretenden Blutbefund machen.

Während nun erwartet werden müsste, dass auch bei Tropenfieber-Neuerkrankungen ebenso wie bei den intermittierenden Fiebern häufig

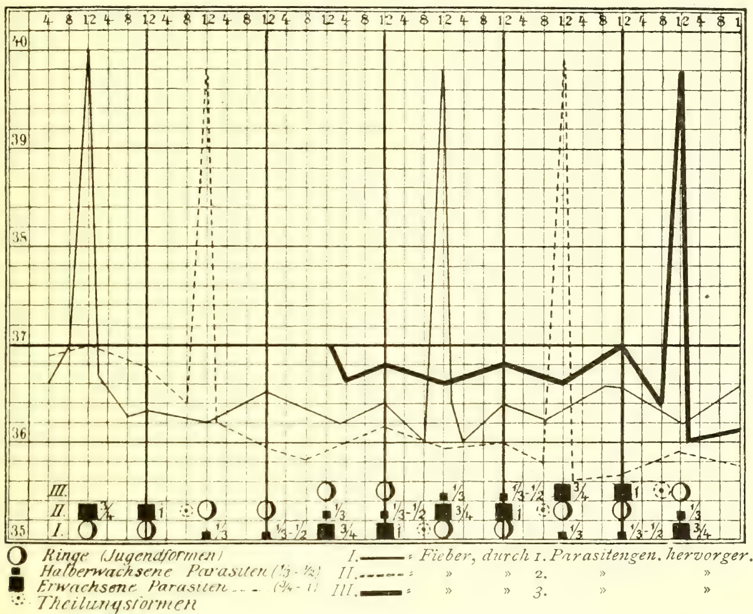


Fig. 57. Parasitenbefund bei einer Quartana duplicata und triplicata (schematisch).

eine Infektion mit zwei Parasitengenerationen vorkäme und dass eine Tropica duplicata etwas Gewöhnliches wäre, ist dies nicht der Fall. Ruge wenigstens giebt an, dass er bei den zahlreichen einwandfreien Neuerkrankungen von Tropenfiebern — diese Fieber stammten alle von Bord und ließen sich daher immer als Neuerkrankungen feststellen — die er mikroskopisch zu untersuchen Gelegenheit hatte, niemals zwei Generationen von Tropenparasiten gleichzeitig im Blute fand: selbst dann nicht, wenn, was auch selten war, die Tropenparasiten bei den Neuerkrankungen zahlreich waren. Ziemann[20] hingegen hat in jüngster Zeit derartige Beobachtungen bei Neuerkrankungen von Tropenfieber veröffentlicht. Er berichtet, dass in seinen Fällen die Fieberkurve nicht nur einer Continua oder Remittens glich, sondern dass er auch im Fingerblute »gleichzeitig alle Formen der Tropenparasiten, von den

kleinsten Ringelchen bis zu den großen Siegelringen mit beginnender Pigmentierung« fand. F. Plehn berichtet Aehnliches.

Eben hatten wir gesehen, dass aus einer Quartana duplicata eine Quartana triplicata werden kann und haben den Vorgang mit Hilfe der Golgischen Entdeckung leicht erklären können. Umgekehrt erklärt sich dank Golgis Untersuchung auch die Thatsache, dass aus einem Quotidianfieber ein Tertian- oder Quartanfieber werden kann. Im ersten Falle wird eine Generation der beiden vorhandenen Tertianparasitengenerationen steril und im zweiten Falle zwei von den vorhandenen drei Quartanaparasitengenerationen. Diesen Vorgang beobachtet man oft, wenn schlecht genährte, malariakranke Individuen in gute Hospitalpflege kommen. Hiermit sind indes die Möglichkeiten in Bezug auf Veränderlichkeit des Fiebertypus bei einem und demselben Kranken

Fig. 58. Fieberkurve bei Mischinfektion (Tropenfieber- und Tertianparasit).

— vorausgesetzt, dass jede Neuinfektion ausgeschlossen ist — noch nicht erschöpft. Denn wir haben es in manchen Fällen nicht mit reinen Infektionen, sondern mit Mischinfektionen zu thun.

Am häufigsten beobachtet man Mischinfektionen von Tropen- und Tertian- oder Quartanparasiten. Mischinfektionen zwischen Tertian- und Quartanparasiten sind ja theoretisch auch möglich; ich habe aber persönlich noch keine beobachtet. Auch darf man sich nicht vorstellen, dass die verschiedenen Parasitenarten dauernd nebeneinander weiter bestehen. Es ist vielmehr die Regel, dass eine Parasitenart die andere verdrängt. Das hat experimentell zuerst Di Mattei gezeigt. Er spritzte nämlich einem Kranken, der an einer Quartana litt und bei dem nie andere als Quartanparasiten gefunden worden waren, Blut ein, das Tropenparasiten enthielt. Das Ergebnis der Impfung war, dass aus dem Blute des Impflings die Quartanparasiten und mit ihnen die Quartana verschwand, dafür aber an ihre Stelle die Tropenparasiten und Tropen-

fieber oder, wie es damals genannt wurde, unregelmäßiges Fieber trat. Die beiden Parasitenarten konnten also nicht nebeneinander bestehen, die eine verdrängte die andere, aus einem Quartanfieber wurde bei demselben Kranken ein Tropenfieber. Ob nun immer die später eindringende Parasitenart die vorhandene verdrängt oder welche Verhältnisse den Sieg der einen Parasitenart über die andere herbeiführen, wissen wir noch nicht, da in dieser Beziehung noch keine weiteren Versuche angestellt worden sind. Thatsache ist jedenfalls, dass man nicht gar zu selten bei Leuten, die lange in Gegenden gelebt haben, in denen alle drei Fieberarten resp. Malariaparasitenarten zu Hause sind, neben Tertian- oder Quartanparasiten einzelne Halbmonde findet. Solche Befunde deutet man wohl am richtigsten folgendermaßen: ursprünglich hat eine Infektion mit Tropenparasiten stattgefunden und erst später, als die Tropenparasiten bereits bis auf die Halbmonde aus dem peripherischen Blute verschwunden waren, erfolgte die Infektion mit Tertian- resp. Quartanparasiten. Indes man findet auch, wie die nebenstehende Fiebertafel zeigt, den Tropen- und einen der großen Parasiten nebeneinander. In solchen Fällen muss allerdings die Mischinfektion zeitlich ziemlich naheliegend erfolgt sein. Bestimmte Veränderungen infolge Mischinfektion zeigen die Fieberkurven nicht. Zwar könnte man geneigt sein, bei der nebenstehenden Fiebertafel, in der hohen steilen Spitze (41°) eine auf die Tropenfieberkurve aufgesetzte Tertianakurve zu sehen, indes solche eigentümliche steile Spitzen kommen auch bei reinen Tropenfieberkurven (ohne Mischinfektion) vor. Ob im vorliegenden Falle aus dem Tropenfieber ein Tertianfieber geworden wäre oder nicht, lässt sich nicht sagen, weil Chinin gegeben worden ist.

Danach können also auch aus Tropenfiebern Tertian- oder Quartanfieber werden und umgekehrt. Ebenso wird es, theoretisch gedacht, möglich sein, dass aus einem Tertianfieber ein Quartanfieber und umgekehrt wird. Thatsächliche Beobachtungen in letzterer Beziehung liegen meines Wissens noch nicht vor.

Der Wechsel des Fiebertypus bei einem und demselben Kranken lässt sich also auch ungezwungen durch das Vorhandensein einer Mischinfektion erklären und man sollte eigentlich annehmen, dass gerade die Thatsache der einfachen Erklärungsmöglichkeit dieser Erscheinungen dazu beitragen müsste, die Ansicht, dass es drei Malariaparasiten giebt und nicht nur eine, als die richtige anzuerkennen.

Indessen verschiedene Autoren und zwar LAVERAN[12] (p. 74) an ihrer Spitze halten an der Einheitlichkeit der Malariaparasiten fest. Sie erklären die menschlichen Malariaparasiten für einheitlich aber polymorph. Natürlich hat es für sie große Schwierigkeiten, die eben klargelegten Verhältnisse in befriedigender Weise zu erklären. So lässt z. B. LAVERAN die Tertian- und Quartanfieber durch schnellere oder kürzere Entwicklung seines einheitlichen aber polymorphen Parasiten entstehen. Diese Erklärung ist unbefriedigend. Denn es wäre sehr sonderbar, wenn ein Parasit, der eine unregelmäßige Entwicklungsdauer hat, immer regelmäßig zwischen zwei und dreitägiger Entwicklungszeit schwanken sollte. Wenn ein Parasit wirklich eine unregelmäßige Entwicklungsdauer hat, wie es beim Tropenfieberparasiten der Fall ist, dann schwankt die Zeit, während welcher er reift, in ziemlich weiten Grenzen. Das drückt sich auch in der sehr verschiedenen Länge der Tropenfieberanfälle aus. Während die einzelnen Tertian- und Quartanfieber eine weitgehende Aehnlichkeit haben, und in Bezug auf ihre Kurve fast immer

einander gleichen, fehlt diese Gleichmäßigkeit beim Tropenfieber. Da ist fast jede Kurve von der nächsten nach Form und Ausdehnung verschieden.

Laveran führt für die Unität der Malariaparasiten in seinem letzten großen Werk folgende Gründe an:

1. Die Halbmonde finden sich nicht nur bei allen Fieberarten, sondern auch mit amöboïden Parasitenformen (Jugendformen) zusammen und dann namentlich stets bei den Kachektischen. Um diese Erscheinungen zu erklären, müssen also die Pluralisten Mischinfektionen sehr häufig annehmen.

2. Man hat durch die Ueberimpfung von Malariablut nicht immer beim Geimpften denselben Fiebertypus erzeugen können, an dem der Stammimpfling litt. Wenn es bestimmte Malariaparasitenarten gäbe, so hätten die Fiebertypen immer die gleichen beim Geimpften und beim Stammimpfling sein müssen.

3. Man findet alle Parasitenformen in allen Ländern: Halbmonde z. B. auch in Deutschland, also muss der Malariaparasit einheitlich sein.

4. Man trifft aller Orten alle Fieberarten nebeneinander an. Man kann nicht sagen, an dieser Stelle kommt nur Tertiana an jener nur Quartana vor. Also muss der Malariaparasit einheitlich sein.

5. Die pathologische Anatomie beweist die Einheitlichkeit der Malariafieber. Bei allen Malariafiebern findet man dieselben Erscheinungen: Milzschwellung und Melanämie.

6. Bei allen Fieberarten ist dieselbe Behandlung anwendbar.

7. Der Fiebertypus kann sich ändern, selbst wenn eine Neuinfektion ausgeschlossen ist.

8. Selten fängt in heißen Ländern ein Fieber als Tertiana oder Quartana an, gewöhnlich als Quotidiana oder Continua und erst später verwandelt es sich in ein Tertiana oder Quartana.

9. Um das zu erklären, müssen die Pluralisten annehmen, dass zu gleicher Zeit sich verschiedene Parasitenarten im Kranken befinden, die abwechselnd zur Herrschaft gelangen.

Ich weiß nicht, ob Laveran zur Zeit noch an der Einheitlichkeit des Malariaparasiten festhält. Er hat sich meines Wissens nach der Entdeckung des Entwicklungsganges der Malariaparasiten in der Mücke und nachdem die Halbmonde als Gameten erkannt worden sind, nicht über diese Frage geäußert. Diese Entdeckungen aber und diejenigen von R. Koch haben die Lehre von der Einheitlichkeit des Malariaparasiten unhaltbar gemacht. Ich will daher Laverans Gründe, die die Einheitlichkeit des Malariaparasiten beweisen sollen, widerlegen.

Zunächst hat sich Laveran gar nicht auf die deutlichen morphologischen Unterschiede der drei Malariaparasitenarten eingelassen. Im Uebrigen ist zu bemerken:

Ad 1. Das gleichzeitige Vorkommen von Halbmonden und Tertiana- bezw. Quartanaparasiten kann nur durch Mischinfektion erklärt werden. Das hat aber nichts Befremdliches an sich. Mischinfektionen parasitärer Art kennen wir schon lange. Ich erinnere nur an die Mischinfektion von Tuberkelbazillen mit Streptokokken oder Tetragenus. Das gleichzeitige Vorkommen von amöboïden Formen (corps amiboides) und Halbmonden braucht aber durchaus nicht auf Mischinfektion zu beruhen, wenn die amöboïden Formen Jugendformen des Tropenparasiten sind und es sich um einen Tropenfieberrückfall handelt.

Ad 2. Es ist wahr, man hat nicht immer durch Ueberimpfung von Malariablut beim Geimpften den Fiebertypus erzeugen können, an dem der Stammimpfling litt. Indes die Stammimpflinge waren nicht immer

einwandfrei. Man hat bei den ersten Versuchen nicht immer darauf geachtet, ob die Impflinge nicht etwa schon früher einmal an einem Fiebertypus gelitten hatten, der von demjenigen, der zur Zeit der Abimpfung bestand, verschieden war und ob nicht von der ersten Erkrankung noch etwas zurückgeblieben war. Auch konnte Mischinfektion vorgelegen haben. Zu bemerken ist, dass bei keiner der von LAVERAN auf S. 131 u. f. seines Werkes angeführten Impfungen angegeben ist, ob die betreffenden Kranken, denen das Blut entnommen wurde, bereits früher einmal an einer anderen Fieberform gelitten hatten, als diejenige war, die zur Zeit der Blutüberimpfung bestand. Ein Fall macht eine Ausnahme. Da ist bemerkt, dass von einer Quartana »de première invasion« ([12] p. 133) abgeimpft wurde. Es wurde beim Geimpften nach 12 Tagen eine Quartana mit gleichem Parasitenbefund wie beim Stammimpfling erzeugt. Zu dieser Thatsache bemerkt LAVERAN ». . . mais on peut se demander si, en examinant le malade lors d'une rechute, on n'aurait pas trouvé, comme chez le sujet qui fait l'objet de l'observation première, des corps en croissants«. Gewiss wäre das möglich gewesen, wenn inzwischen eine Neuinfektion mit Tropenfieber stattgefunden hätte. In jüngster Zeit ließ sich MANSON eine Anzahl von Anopheles aus Italien schicken, die an Kranken gesogen hatten, die an Tertianfieber litten. Sein Sohn, der früher nie an Malaria gelitten und nie in Malariagegenden sich aufgehalten hatte, ließ sich von diesen Anopheles stechen. Er erkrankte an einer Tertiana.

Ad 3. Halbmonde sind allerdings auch in Deutschland bei Malariakranken gefunden worden, aber nur bei Leuten, die sich ihre Malariafieber in den Tropen oder Subtropen und nicht in Deutschland geholt hatten. Bei den in Deutschland selbst erworbenen Fiebern, die ausschließlich Tertian- oder Quartanfieber sind, sind niemals die dem Tropenparasiten eigentümlichen Halbmonde gefunden worden.

Ad 4. Es giebt allerdings Plätze, an denen nur eine bestimmte Fieberart vorkommt. Ich erinnere an die von R. KOCH[9] in der Südsee aufgefundenen Quartanainseln.

Ad 5. Die pathologische Anatomie genügt eben nicht, um die drei Parasitenarten voneinander zu scheiden. Ebensowenig wie sie durch ihre Befunde feststellen kann, ob eine ausgedehnte Eiterung und ihre Folgen durch Staphylo- oder Streptokokken entstanden ist.

Ad 6. Es ist durchaus nicht bei allen Fieberarten dieselbe Behandlungsweise anwendbar.

Wie wir im Kapitel Therapie gesehen haben, muss ein Tropenfieber ganz anders als ein intermittierendes (Tertian- oder Quartan-) Fieber behandelt werden.

Ad 7. Der Fiebertypus kann sich bei ein und demselben Individuum ändern, auch wenn eine Neuinfektion ausgeschlossen ist. Das kann geschehen, wenn eine Mischinfektion vorliegt.

Ad 8. Diese Befunde erklären sich zum Teil durch Mischinfektion, zum Teil durch die GOLGIsche Lehre.

Endgiltig ist die Annahme von der Einheitlichkeit des Malariaparasiten durch die Entdeckung von R. KOCH widerlegt worden, dass das Ueberstehen einer Malariafieberart z. B. einer Quartana nicht gegen die anderen (Tropica und Tertiana) und umgekehrt immun macht. Wäre der Malariaparasit einheitlich aber polymorph, wie LAVERAN will, so müsste das Ueberstehen einer Malariafieberart auch gegen die anderen immunisieren.

Es lassen sich also die Einwände LAVERANS alle sehr gut widerlegen, ohne dass man zu Künsteleien zu greifen brauchte. Ja, unter dem Festhalten an 3 Parasitenarten entwicklen sich die Erklärungen von selber, während der Unitarier vieles nur gezwungen oder gar nicht erklären kann.

Die verschiedene Schwere der Malariaerkrankungen hat nach GOLGIS Ansicht ihren Grund in der größeren oder geringeren Anzahl der im Blute vorhandenen Parasiten. Das klingt ja ganz einleuchtend, stimmt aber nicht in dieser allgemeinen Fassung. Denn, wie wir bereits gesehen haben, ist das Tropenfieber immer das gefährliche und schwere, das intermittierende hingegen stets das leichte und ungefährliche Fieber. Man darf also zunächst immer nur einzelne Fälle derselben Fieberart miteinander vergleichen. Denn wir können z. B. bei einer Neuerkrankung an Tropenfieber unter Umständen nur ein oder zwei Parasiten im ganzen Präparat finden (vergl. Fiebertafel 38) und doch hohes Fieber bei schwerem Allgemeinleiden haben, während wir bei einem intermittierenden Fieber zahlreiche Parasiten im Blute bei verhältnismäßig geringem Allgemeinleiden beobachten können.

Wir müssen also annehmen, dass das vom Tropenfieberparasiten gebildete Gift viel gefährlicher wirkt als dasjenige der beiden großen Parasitenarten und das es nicht die Menge der Malariaparasiten, sondern an erster Stelle die Art ist, die die größere oder geringere Schwere der Erkrankung bedingt.

Etwas anders stellen sich die Verhältnisse, wenn man Fieber derselben Art miteinander vergleicht. Aber auch hier stimmt die Annahme GOLGIS nur manchmal. Oft sehen wir auch hier bei spärlichem Parasitenbefund hohes Fieber mit ausgesprochenem Allgemeinleiden; beim Vorhandensein von zahlreichen Parasiten hingegen wenig ausgesprochenes Allgemeinleiden und milden Fieberverlauf. Diejenigen Fälle aber, in denen der Parasitenbefund mit den klinischen Erscheinungen übereinstimmt, sind gewöhnlich solche, bei denen durch ein massenhaftes Auftreten der Parasiten in kurzer Zeit der Tod des Befallenen herbeigeführt wird. Solche Fälle kommen aber nur beim Tropenfieber vor. Es sind dann 70—80% der roten Blutkörperchen infiziert und die einzelnen Blutkörperchen selbst 3—5fach. Bei den durch die großen Parasitenarten hervorgerufenen intermittierenden Fiebern wird etwas derartiges nicht beobachtet.

Ein entsprechendes Verhältnis zwischen Parasitenanzahl und Schwere der Erkrankung findet man bei den intermittierenden Fiebern nur dann, wenn man solche Fälle, in denen nur e i n e Parasitengeneration im Blute vorhanden ist, mit solchen vergleicht, in denen mehrere Parasitengenerationen im Blute vorhanden sind. Wenn man also z. B. eine Quartana simplex mit einer Quartana triplex vergleicht, dann sieht man wohl, dass der von der Quartana triplex Befallene sehr viel mehr unter seiner Malaria infolge der täglich auftretenden Anfälle leidet als derjenige, der nur jeden vierten Tag einen Anfall hat. Aber selbst hier, wenn sich z. B. die Quartana triplex aus den verschieden starken Anfällen zusammensetzt, entspricht durchaus nicht immer die höhere Anzahl der vorhandenen Parasiten dem schwereren Anfall. Es kann sich so verhalten, es ist aber durchaus nicht die Regel. Wir müssen also auch hier noch andere Ursachen zur Erklärung dieser Erscheinungen heranziehen und wir werden sie wohl in einer größeren oder geringeren Empfänglichkeit des Individuums für das Malariaparasitengift suchen müssen. Nach RUGES Ansicht kann die größere oder geringere Schwere

eines Fieberanfalls (vorausgesetzt natürlich, dass es sich um Vergleiche zwischen Fiebern derselben Art handelt) durch die Art der Reifung der Parasiten erklärt werden. Der genannte Autor machte nämlich die Beobachtung, dass alle diejenigen Tertianfieber, bei denen die Parasiten im Laufe von 2 oder 4 Stunden alle zur Reife kamen, mit schwereren Allgemeinerscheinungen verliefen als jene, bei denen die Parasiten im Laufe von 6—8 Stunden reiften. Die erstere Art der Fälle zeichnet sich klinisch durch auffallend steil aufsteigende Kurven und kurze Fieberdauer aus, während im zweiten Falle die Kurven weit weniger steil ansteigen, die Anfälle aber länger dauern. Es ist also nicht die Länge des Anfalls — wie man vielleicht a priori annehmen könnte — ein Zeichen für die Schwere des Anfalls.

Inwieweit Anhäufung von Parasiten in den Haargefäßen bestimmter Organe bestimmte Krankheitserscheinungen hervorrufen kann, ist noch nicht in allen Fällen festgestellt. Es kann nur soviel mit Sicherheit gesagt werden, dass die Anhäufung der Parasiten in den Haargefäßen des Gehirns das Koma und überhaupt Gehirnerscheinungen hervorruft. Denn man hat bis jetzt fast immer bei den an Koma Gestorbenen die Gehirngefäße mit Parasiten angefüllt gefunden. (Vgl. Atlas, Tafel III, Fig. 46.) Dass aber die schweren Gehirnerscheinungen beim Tropenfieber so leicht wieder zurückgehen können, liegt daran, dass es sich nicht um Verstopfung der Gehirngefäße durch Thromben, sondern eben nur durch Parasitenhaufen handelt, einer lebendigen Masse, die sich ohne Schwierigkeit bald wieder lösen kann.

Ob aber die angeblich zugleich mit den Fieberanfällen auftretenden dysenterischen und choleraähnlichen Erscheinungen auf Anhäufung der Parasiten in den Haargefäßen des Darmes zurückgeführt werden können, ist bis jetzt ebensowenig entschieden, wie die Frage der Entstehung der sogenannten Malariapneumonie. Denn in diesen Beziehungen liegen meines Wissens noch keine mikroskopischen Befunde vor.

Ebensowenig wie wir mit Sicherheit in jedem einzelnen Falle erklären können, warum das eine Mal eine Malariaerkrankung derselben Fieberart leicht, das andere Mal schwer verläuft, ebensowenig können wir das Zustandekommen der Rückfälle erklären. Wir wissen zwar, dass es ganz bestimmte Gelegenheitsursachen wie Erkältung, intensive Sonnenbestrahlung, Durchnässung, Diätfehler u. s. w. sind, die einen Rückfall auslösen können, wir wissen auch, dass die Quartana am meisten und zugleich zu den hartnäckigsten Rückfällen neigt, dass diese Neigung zu Rückfällen bei der Tertiana weniger und beim Tropenfieber am wenigsten ausgesprochen ist, und wir wissen auch, dass Rückfälle um so häufiger sind, je ungenügender die Behandlung war. Wir können aber nicht angeben, weshalb die Malariaparasiten die Fähigkeit besitzen, diese Rückfälle hervorzurufen und in welcher Form sie sich im Körper während des Zeitraumes zwischen den einzelnen Rückfällen befinden. Kommt es ja doch auch vor, dass Rückfälle ohne nachweisbare Ursache auftreten. In dieser Beziehung bietet die Malaria dieselben Erscheinungen dar wie die Syphilis, der sie in manchen anderen Beziehungen außerdem noch ganz auffallend ähnlich ist.

Dass wir es bei den Malariafiebern mit echten Rückfällen und nicht mit Neuinfektionen zu thun haben, beweisen die Fälle, in denen die Rückfälle nach dem Verlassen von Malarialändern auf See oder in malariafreien Ländern auftreten, wo Neuansteckungen ausgeschlossen sind. Schwieriger ist die Frage: ob Rückfall oder Neuinfektion — in

einem Malarialande zu beantworten. Auch können wir mit Sicherheit noch nicht angeben, bis zu welchem Zeitpunkt die Malariaparasiten Rückfälle hervorrufen können. WENZEL[19] nahm seiner Zeit an, dass jedes Fieber, das innerhalb eines halben Jahres nach einer Neuerkrankung auftrat, ein Rückfall wäre. BRUNNER[19] setzte diese Zeit auf 1 Jahr hinauf. Mit Sicherheit kann man die Zeit, während welcher Rückfälle noch auftreten können, natürlich auch nur bei Leuten feststellen, die früher in Malarialändern malariainfiziert waren und dann jahrelang in malariafreien Ländern gelebt haben. Indes so leicht zu übersehende Verhältnisse trifft man in Malarialändern nicht an und man hat daher nach sicheren Anhaltspunkten gesucht, um auch da noch, wo die betreffenden Individuen immer wieder Neuinfektionen ausgesetzt sind, einen Rückfall von einer Neuerkrankung unterscheiden zu können. Das ist bis jetzt aber noch nicht vollständig gelungen, denn die Blutuntersuchung, die man zu diesem Zwecke herangezogen hat, hat den gewünschten Aufschluss noch nicht gegeben, wenn sie uns auch in manchen Beziehungen weiter geholfen hat. Denn, wenn wir z. B. bei einem Manne, der früher einmal an einem Tropenfieber gelitten hat, später bei einem zweiten Fieberanfall Tertianparasiten finden, so wissen wir ganz genau, dass kein Rückfall, sondern eine Neuerkrankung vorliegt. Schwieriger aber ist diese Frage — ob Rückfall oder Neuerkrankung — zu entscheiden, wenn man bei der zweiten Erkrankung dieselbe Parasitenart wie bei der ersten Erkrankung findet. Handelt es sich um Tertiana, so ist auch mit Hilfe der Blutuntersuchung die Frage: ob Rückfall oder Neuerkrankung nicht zu entscheiden. Bei der Quartana ist es angeblich möglich — ich habe darüber keine genügenden Erfahrungen — denn da sollen die Gameten erst bei den Rückfällen auftreten, während sie bei der Tertiana bereits nach dem ersten Fieberanfall erscheinen. Beim Tropenfieber steht es in der That so, dass die Gameten (Halbmonde) erst am Ende durch Chinin nicht abgekürzter, langdauernder Erstlingsfieber oder bei Rückfällen erscheinen. Findet man also bei einem Fieberanfall, der im Anschluss an ein früheres Tropenfieber auftritt, von vornherein Halbmonde im Blute, so weiß man, es handelt sich um einen Rückfall.

Aber nicht nur durch das Auftreten der Gameten werden die Rückfälle einzelner Fieberarten charakterisiert: der ganze Parasitenbefund gestaltet sich manchmal bei den Rückfällen anders als bei den Neuerkrankungen. Das ist namentlich beim Tropenfieber der Fall. Und das erklärt das Unregelmäßige in Form und Auftreten der Fieberrückfälle bei dieser Fieberart. Die Entwicklung der Parasiten wird nämlich ganz unregelmäßig. Während wir bei Neuerkrankungen ein bestimmtes Verhältnis zwischen Fieberkurve und Parasitenwachstum hatten, also in bestimmten Fieberstadien bestimmte Parasitenformen fanden, verhält sich dies nur bei einer kleinen Anzahl von Rückfällen so. Man findet bei den Tropenfieberrückfällen meistens in allen Fieberstadien alle Arten von Tropenringen nebeneinander oder auch nur große Tropenringe mit und ohne Gameten (Halbmonde). Dazu kommt, dass man die Parasiten bei den sogenannten kleinen Fiebern nur so lange im Blute antrifft, als der Fieberanfall dauert, d. h. während einer oder einiger Stunden. Unmittelbar nach dem Anfall können sie bereits, auch ohne dass Chinin gegeben worden wäre, aus dem Blute verschwunden sein. Bei den



Fig. 59. Parasitenfund bei chronischem Tropenfieber. Schematisch. Gez. v. Ver.

Rückfällen der intermittierenden Fieber bleibt die Regelmäßigkeit der Entwicklung der Parasiten eine lange Zeit gewahrt, namentlich bei der Quartana. Indes auch hier kann es vorkommen, dass man z. B. bei einem Tertianfieberrückfall erwachsene Formen findet und den nächsten Anfall für kurz bevorstehend hält, ohne dass er dann eintritt. Die Parasiten kommen eben nicht mehr zur Teilung: auch ohne dass Chinin gegeben worden wäre.

Diese Zustände leiten, wenn keine energische und richtige Chininbehandlung eingeleitet wird, allmählich zur **Malariakachexie** über, die nichts weiter als den höchsten Grad der chronischen Malariainfektion mit ihren Folgen darstellt. Unter diesen Folgen sind unheilbare Schäden der Funktionen gewisser Organe, so des Knochenmarkes, der Milz und der Leber zu begreifen. Die Blutbildung findet nicht mehr in normaler Weise statt. Andere Organe werden dadurch in Mitleidenschaft gezogen und in ihren Funktionen geschädigt, kurz der ganze Körper ist siech. Dabei werden Malariaparasiten durchaus nicht in allen Fällen von Malariakachexie gefunden. Im Gegenteil, sie fehlen sehr häufig und wenn sie überhaupt gefunden werden, dann sind sie nur in spärlicher Anzahl vorhanden.

Es liegt auf der Hand, dass Kranke der Art allen anderen Infektionen leicht zugänglich sind. Ich fasse daher alle die besonderen Leiden, die wie furunkulöse Hautgeschwüre, Gangrän, Hornhauterkrankungen und Venenentzündungen alle als direkte Folgen der Malariainfektion aufgefasst worden sind, als Krankheiten sui generis auf, die Sekundärinfektionen vorstellen.

Schwer unterzubringen ist die sogenannte **larvierte Malaria**. Denn sie kommt sowohl bei akuter als auch bei chronischer Malaria vor. Dabei ist es schwer zu definieren, was eigentlich unter diesem Ausdruck zu begreifen ist. Es handelt sich um periodisch wiederkehrende Störungen vorwiegend im Gebiete des Nervensystems, die entweder fieberlos oder unter geringen Temperatursteigerungen verlaufen und auf Chinin prompt zurückgehen. Diese Erscheinungen sind nicht nur klinisch, sondern auch bakteriologisch schwer zu deuten. Denn, wie wir gleich sehen werden, findet man bei der sogenannten larvierten Malaria nur in seltenen Fällen Malariaparasiten.

Am bekanntesten in dieser Beziehung sind die Neuralgieen und unter diesen wieder die Trigeminusneuralgieen. Am meisten befallen wird der N. supraorbitalis. Aber auch andere Erscheinungen werden beobachtet und zur larvierten Malaria gerechnet: periodisch einsetzende Kopfschmerzen, periodisch wiederkehrendes Gefühl von Niedergedrücktsein oder von Hinfälligkeit. In solchen Fällen suchte Ziemann vergeblich nach Malariaparasiten und doch wurden die Beschwerden durch Chinin gehoben. Nur Zakhariane, der im Kaukasus 18% larvierte Fieber unter 320 Malariafällen (Soldaten) beobachtete, fand Parasiten. (Citiert nach Mannaberg.)

Umgekehrt findet man manchmal bei Leuten, die häufig an Malariafiebern gelitten haben, dauernd Parasiten im Blute, ohne dass die Betreffenden erhebliche Krankheitserscheinungen zeigten. Das ist bis jetzt am häufigsten bei der Infektion mit dem Tropenfieberparasiten beobachtet worden. Ein solches Verhalten kann nur durch einen gewissen Grad von Immunisierung erklärt werden und an solche Thatsachen schließt sich die Frage an: Kann überhaupt volle Immunität gegen Malaria erworben werden?

Früher wurde diese Frage von allen Seiten unbedingt verneint. Es hieß: eine Infektion mit Malariafieber prädisponiert zu weiteren Er-

krankungen. Je öfter jemand an Malariafiebern gelitten hat, desto empfänglicher wird er für eine neue Infektion. Die Erfahrung schien diesen Satz zu bekräftigen und das Fehlschlagen der Immunisierungsversuche CELLIS den Satz zu bestätigen. CELLI nahm an, dass Immunität gegen Malaria nur durch Kachexie zustande käme.

Wie bereits im Kapitel Epidemiologie erwähnt, hat R. KOCH nicht nur gezeigt, dass es eine Immunität gegen Malaria giebt, sondern er hat uns auch gezeigt, wie sie zustande kommt.

Er verfolgte nämlich ein durch Chinin nicht beeinflusstes Tropenfieber durch alle seine Stadien und fand, dass im Laufe eines solchen Fiebers die einzelnen Anfälle an Dauer und Schwere allmählich abnahmen, dass zugleich mit dem Milderwerden der einzelnen Anfälle sich die Gameten (Halbmonde) einstellten und dass diese Gebilde also die beginnende Immunisierung anzeigen. Auf diese Weise begann die Immunisierung des Europäers. Das Zustandekommen der Immunisierung bei Naturvölkern wies er durch seine epochemachenden Untersuchungen in Neu-Guinea [9] nach. Die Einwände, die gegen seine Lehre erhoben wurden, sind bereits im Kapitel Epidemiologie besprochen und widerlegt worden. (Vergl. S. 767 und S. 768.)

Das sogenannte spontane Ausheilen von Malariafiebern d. h. das allmähliche Aufhören und schließliche gänzliche Verschwinden von Fieberanfällen ohne Chinintherapie ist demnach ebenfalls als ein mehr oder weniger vollständiger Immunisierungsvorgang aufzufassen und nicht als lediglich durch Phagocytose bedingt. Bei einem solchen Immunisierungsprozess werden nach RUGES Beobachtungen bei Tertianfiebern bis zu 50% Gameten gebildet und eine Menge Parasiten — Schizonten und Gameten — gehen kurz nach ihrer Entstehung wieder zu Grunde. Solche dem Untergang verfallene Parasiten kommen beim Tertianparasiten nicht über die Entwicklungsstufe des kleinen Tertianringes hinaus. Da beginnt ihr Plasma bereits zu schrumpfen und undurchsichtig zu werden. Man erkennt das daran, dass bei solchen schrumpfenden Ringen die Innenfläche weiß erscheint, während sie sonst wie die Blutkörperchensubstanz gefärbt ist, weil diese durchschimmert. Wichtiger ist, dass das Chromatin dieser schrumpfenden Ringe nicht mehr in der Form des scharf begrenzten, kompakten, runden oder ovalen Kornes, sondern als verwaschener Fleck erscheint oder schon fast ganz verloren gegangen ist.

Eine besondere Besprechung erfordert die Pathogenese des Schwarzwasserfiebers (Febris biliosa haemoglobinurica, fièvre bilieuse hématurique, blackwater fever).

Das Schwarzwasserfieber besteht in einem ausgedehnten Zerfall der roten Blutkörperchen. Die Menge der zerfallenen roten Blutkörperchen ist so groß, dass die Leber das ganze freigewordene Hämoglobin nicht mehr in Gallenfarbstoff verarbeiten kann, dass es vielmehr zum großen Teil noch durch die Nieren ausgeschieden werden muss. Durch die massenhaften Hämoglobinschollen, die sich in der Zirkulation befinden, werden aber die Harnkanälchen vorübergehend oder dauernd verstopft und es tritt Anurie ein. So weit sind sich die Autoren über das Wesen des Schwarzwasserfiebers einig. Ueber die Ursache des massenhaften Zerfalls der roten Blutkörperchen sind aber verschiedene Meinungen vorhanden.

1. Schwarzwasserfieber ist die schwerste Form der Malariaerkrankungen. (Diese Ansicht ist jetzt fast allgemein aufgegeben.)

2. Schwarzwasserfieber ist eine Malariaerscheinung (F. Plehn[15]). Der genannte Autor spricht sich folgendermaßen aus: »Ueber die wichtigste Komplikation der afrikanischen Malaria, das Schwarzwasserfieber, will ich an dieser Stelle nur wenige Worte sagen. Meine Auffassung, dass es eine Malariaerscheinung ist, welche in der Mehrzahl der Fälle — aber keineswegs immer — durch Chinin ausgelöst wird, ist neuerdings wieder durch die Untersuchungen der englischen Malariakommission bestätigt worden, welche in allen vor Ausbruch der Hämoglobinurie untersuchten Fällen Malariaparasiten fand*), die mit demselben verschwanden. Chinin war keineswegs in allen Fällen vorher genommen worden**). Es handelt sich offenbar um die gelegentliche Bildung eines Blutgiftes durch die Malariaparasiten, welches die Blutkörper ganz außerordentlich geneigt zum Zerfall macht; dieser selbst erfolgt dann meist auf den Einfluss einer weiteren Schädlichkeit hin — in praxi weitaus am häufigsten auf den des Chinins. Ich denke mir das Verhältnis des Schwarzwasserfiebers zur Malaria ähnlich, wie das der diphtheritischen Lähmung oder der sekundären Nephritis zur primären Infektion. Was der Grund dafür ist, dass das Schwarzwasserfieber in einzelnen Malariagegenden vorkommt und in anderen nicht, dass es ferner in Afrika wenigstens an Boden gewinnt, darüber können wir freilich einstweilen nur Hypothesen aufstellen. Vielleicht steht das in Beziehung zur Verbreitung bestimmter Arten der Malariamücken«. (Vergleiche die Ansicht von R. Koch auf S. 808.)

3. Schwarzwasserfieber ist eine Krankheit sui generis (Yersin, Sambon[17]).

4. Jedes Schwarzwasserfieber, das nach einer Chiningabe folgt, ist eine Chininvergiftung (Verétas [1858?], Tomaselli [1874], R. Koch [1898][10], Stephens & Christophers [1900][1]).

Ad 2. Die Gründe, die dazu führten, das Schwarzwasserfieber als eine Malariaerscheinung anzusehen, waren folgende. Erstens wird Schwarzwasserfieber nur in Gegenden beobachtet, in denen schwere Malariafieber heimisch sind. Zweitens werden nur Leute davon befallen, die vordem öfter an Malariafiebern gelitten oder gerade einen Malariaanfall haben. Drittens wurden in einer Reihe von Fällen Malariaparasiten bei Schwarzwasserfieberkranken gefunden. Viertens hat ein Schwarzwasserfieberanfall viel Aehnlichkeit mit einem schweren Malariaanfall. Gegen diese Annahme, dass das Schwarzwasserfieber lediglich eine Malariaerscheinung ist, muss folgendes eingewendet werden. Aus den ganz richtigen Beobachtungen (Nr. 2) geht nichts weiter hervor, als dass durch Aufenthalt in gewissen Malariagegenden und durch wiederholtes Ueberstehen von Malariafiebern eine Disposition zu Schwarzwasserfiebererkrankungen geschaffen wird. Malariaparasiten sind allerdings bei Schwarzwasserfieberkranken gefunden worden und zwar alle 3 Malariaparasitenarten ([11, 14]), aber mit geringen Ausnahmen ([1], S. 19) stets in so geringen Mengen, dass die schweren Krankheits-

*) Das sind 5 Fälle ([1], S. 18/19).

**) Christophers & Stephens ([1], S. 28) geben an, dass sie bei den von ihnen beobachteten Fällen von Schwarzwasserfieber nie imstande waren, mit Sicherheit zu sagen, dass kein Chinin vorher genommen war. Der englische Text ([1], S. 21) lautet: »Among our own cases we have not met with one in which quinine could be excluded beyond all doubt, but, on the contrary, the blackwater followed more or less closely after the quinine.« Daniels berichtet, dass er das nur in einem Falle konnte. Er schreibt: I only know of one case in which no drug had been taken ([2], S. 50).

erscheinungen in gar keinem Verhältnis zu der Anzahl der vorhandenen Parasiten standen. Diese wenigen Parasiten konnten also nicht gut so schwere Schädigungen auslösen, wie sie das Schwarzwasserfieber mit sich bringt. Umgekehrt können Malariaparasiten massenhaft im Blute sein, ja es können 30% bis 80% der roten Blutkörperchen infiziert sein, ohne dass Schwarzwasserfieber zum Ausbruch kommt.

Ad 3. Yersin glaubte den Schwarzwasserfieberbacillus im Urin gefunden zu haben. Diese Entdeckung hat sich aber nicht bestätigt. Sambon hingegen glaubt, dass das Schwarzwasserfieber deshalb eine Krankheit sui generis ist, weil es auf ganz bestimmte Malariagegenden beschränkt ist: Ost- und Westafrika, Cayenne, Madagaskar, Sardinien, Sizilien und Griechenland, in Indien, Algier und Italien aber fast ganz fehlt. Außerdem nähmen die Schwarzwasserfiebererkrankungen durchaus nicht in derselben Weise wie die Malariafieber in bestimmten Jahreszeiten an Häufigkeit zu bezw. ab, sondern erschienen vollkommen unabhängig von dem Gange der Malariafieber. Zum Schluss endlich hätte das Schwarzwasserfieber eine große Aehnlichkeit mit dem Texasfieber der Rinder. Dass gerade das Gegenteil der Fall ist, werden wir später noch sehen.

Gegen die Ansicht, dass es sich bei dem Schwarzwasserfieber um eine Krankheit sui generis handelt, spricht der Umstand, dass fast nur Leute daran erkranken, die früher an Malaria gelitten haben. Die Malaria muss also die Disposition dazu mit schaffen.

Es wäre aber denkbar, dass in den so disponierten Körper ein Mikroorganismus eindränge, der das Schwarzwasserfieber hervorriefe. Diese Annahme ist aber gar nicht nötig. Denn, wie wir gleich sehen werden, kennen wir bereits das Gift, das in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle in dem durch Malariafieber dafür empfänglich gemachten Körper den Schwarzwasserfieberanfall auslöst. Der Umstand, dass es ein Gift ist, das den Anfall hervorruft, und dass dieses Gift jederzeit dem Körper einverleibt werden kann, erklärt auch die Thatsache, dass die Schwarzwasserfieber unabhängig von der Malariamorbidität auftreten.

Ad 4. Diejenigen, die in dem Schwarzwasserfieber, das nach einer Chiningabe auftritt, eine Chininvergiftung sehen, stützen sich auf die oft beobachtete Thatsache, dass in zahlreichen Fällen von Malariafiebern, in denen Chinin gegeben wurde, durchschnittlich 4 Stunden später — also auf der Höhe der Chininwirkung — der Schwarzwasserfieberanfall eintrat, dass das Schwarzwasserfieber vorüberging, sobald das Chinin ausgesetzt wurde und dass sofort ein neuer Anfall sich einstellte, sobald wieder Chinin gegeben wurde. Allerdings kommen auch vereinzelte Fälle vor, in denen wenige Tage später eine zweite Chinindosis anstandslos vertragen wird, obgleich die erste einen Schwarzwasserfieberanfall hervorrief. Wir müssen uns diese Erscheinung so erklären, dass in solchen Fällen alle gegen Chinin widerstandsunfähigen roten Blutkörperchen durch die erste Chiningabe zerstört wurden und daher die zweite Chiningabe keine mehr zu zerstören fand, also auch keinen Schwarzwasserfieberanfall auslösen konnte. (R. Koch.)

Nun stehen aber diejenigen, die in dem Schwarzwasserfieberanfall, der auf eine Chiningabe folgt, eine reine Chininvergiftung sehen, keineswegs auf dem Standpunkt, dass jedes Schwarzwasserfieber eine Chininvergiftung ist und dass der Schwarzwasserfieberanfall mit der Malaria nichts zu thun hätte. Ich hebe das besonders hervor, weil aus der

Arbeit R. Kochs[11] über Schwarzwasserfieber gefolgert worden ist, dass dieser Autor jeden Zusammenhang zwischen Malaria und Schwarzwasserfieber in Abrede stellt.

Koch fasst vielmehr den Schwarzwasserfieberanfall »als einen ganz selbständigen Krankheitsprozess, welcher mit der Malaria **nicht in einem unmittelbaren** Zusammenhang steht,« auf. »Ganz allmählich wurde ich durch die sich mir aufdrängenden Thatsachen gezwungen, meine ursprüngliche Meinung, dass das Schwarzwasserfieber eine besondere Modifikation der Malaria sei, aufzugeben und dahin geführt, es für einen Intoxikationszustand zu halten.« Weiterhin heißt es, nachdem davon die Rede gewesen ist, dass das Schwarzwasserfieber nur in ganz bestimmten tropischen und subtropischen Gegenden vorkommt: »das Klima an und für sich bietet also keine genügenden Anhaltspunkte für das Zustandekommen der Disposition. Aber auch vorübergegangene Anfälle von Tropenfieber allein können die Disposition nicht schaffen; denn in vielen Gegenden, wo das Tropenfieber herrscht, fehlt das Schwarzwasserfieber, und wir haben außerdem gesehen, dass es auch bei Menschen vorkommt, welche an der gewöhnlichen Tertiana leiden oder gelitten haben. Wenn es somit weder das Klima allein, noch eine der beiden Malariaarten allein sein können, welche die Disposition zum Schwarzwasserfieber erzeugen, dann werden wir schließlich zu der Annahme gedrängt, dass der Kombination dieser beiden Faktoren, wenigstens in erster Linie, diese Wirkung zuzuschreiben ist.«

R. Koch scheidet also streng zwischen den Faktoren, die die Disposition zum Schwarzwasserfieber schaffen — Malariafieber und Klima bestimmter tropischer und subtropischer Gegenden — und dem Schwarzwasserfieberanfall selbst, der eben in den meisten Fällen durch eine Chiningabe hervorgerufen wird. So fand F. Plehn in 56 % seiner Schwarzwasserfieberfälle, A. Plehn in 87 %, Doering in 97 %, dass Chinin den Anfall auslöste, und Stephens & Christophers ([1], S. 28) geben an, dass sie überhaupt in keinem Fall von Schwarzwasserfieber, den sie beobachteten, mit Sicherheit die Chininwirkung als Ursache ausschließen konnten, weil die Europäer in Afrika die kleinen Chinindosen, die sie prophylaktisch zu nehmen gewohnt waren, gar nicht rechneten, sondern nur größere, dass aber andererseits der Schwarzwasserfieberanfall stets früher oder später dem Chinin folgt. Auch Daniels ([2], S. 50) berichtet, dass er nur einen Fall von Schwarzwasserfieber sah, der ohne vorherige Chiningabe zum Ausbruch kam. In der weitaus größten Anzahl der Fälle ist also das Schwarzwasserfieber eine Chininvergiftung. Dass auch andere Medikamente, wie Antipyrin und Phenacetin oder Pflanzengifte oder Durchnässungen und starke Abkühlungen nach großen körperlichen Anstrengungen Hämoglobinurie alias Schwarzwasserfieber hervorrufen können, war Koch wohl bekannt und er hat dies auch in seiner Arbeit erwähnt.

Aber auch die Thatsache, dass er in mehr als der Hälfte der von ihm beobachteten Schwarzwasserfieber keine Malariaparasiten, und da, wo er sie fand, diese mit einer Ausnahme nur spärlich antraf, spricht dafür, dass der Schwarzwasserfieberanfall nicht durch die Malariaparasiten an sich hervorgerufen wird; namentlich wenn man noch in Betracht zieht, dass in Fällen, in denen 30 % bis 80 % der roten Blutkörperchen mit Malariaparasiten infiziert sind, kein Schwarzwasserfieber ausbricht. Beim Texasfieber liegen die Verhältnisse aber gerade umgekehrt, da ist die Hämoglobinurie um so stärker, je mehr Parasiten im Blute sind.

Auf demselben Standpunkt wie Koch stehen Stephens und Christophers, die ihre Erfahrungen in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1) Das Schwarzwasserfieber hängt ursächlich mit der Malaria zusammen, kann aber nicht als Malariafieberanfall betrachtet werden.

2) Das Chinin ist in der größten Mehrzahl der Fälle die unmittelbare Ursache desselben.

3) Es giebt auch nicht eine einzige Thatsache, die dafür spräche, dass ein besonderer Mikroorganismus die Ursache des Schwarzwasserfiebers ist. Schwarzwasserfieber gleicht der paroxysmalen Hämoglobinurie und vielleicht der Hämoglobinurie der Pferde sehr viel mehr als dem Texasfieber.

Einen Schritt vorwärts in der Erkenntnis, in welcher Weise die Disposition zum Schwarzwasserfieber erworben wird, scheint uns die Arbeit von Kleine[7] gebracht zu haben. Dieser Autor schreibt: ». . . Koch . . . glaubt, . . . dass durch eine gehörige Chininprophylaxe die Malaria und mit ihr — in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle — das Schwarzwasserfieber ausgerottet werden kann. Eine unvollständige Chininprophylaxe, die nicht ausreichend vor Malaria schützt, prädisponiert hingegen zum Schwarzwasserfieber, denn nun wirken Plasmodien und Chinin vereint schädigend auf den Organismus. Gerade die jetzt vielfach für genügend gehaltene Dosis von 0,5 g per os scheint in einer ganzen Anzahl von Fällen an der Erzeugung der Disposition zum Schwarzwasserfieber beteiligt zu sein.« In jüngster Zeit berichteten Ruge[16] und Schlayer[18] über zwei entsprechende Fälle, in denen selbst nach regelmäßigem Gebrauch von 0,5 g-Dosen — alle 5 Tage genommen — Schwarzwasserfieber auftrat. Fisch[3] giebt an, dass Leute, die regelmäßig alle 12 Tage 1,0 g Chinin nahmen, vom Schwarzwasser befreit blieben, dass aber Leute, die »entweder gar kein Chinin oder nur halbgrammweise, wohl auch noch in unregelmäßigen, mehr oder weniger langen Zeiträumen nehmen«, an Schwarzwasserfieber erkrankten.

Sollte die Ansicht R. Kochs über das Zustandekommen der Disposition zum Schwarzwasserfieber durch weitere Beobachtungen bestätigt werden, so wäre uns allerdings durch die Koch-Schroedersche Prophylaxe eine Waffe zur Ausrottung des Schwarzwasserfiebers in die Hand gegeben.

Litteratur.

[1] Christophers & Stephens, Rep. to the Mal. Com. 1901, V. Series, pag. 21. Blackwater Fever. — [2] Daniels, ibid., pag. 50. Notes on Blackwater Fever in Brit. Cent.-Afrika. — [3] Fisch, Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., 1902, S. 10. — [4] Golgi, Mitteil. an die R. Acad. di Med. di Torino in d. Sitzung am 20. XI. 1885 (197). — [5] Ders., Fortschr. Med., 1886, pag. 575. — [6] Ders., Arch. per le scienz. med., vol. X, 1886. — [7] Kleine, Ueber Schwarzwasserfieber. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1901, Bd. 38, S. 486. — [8] Koch, R., Aerztl. Beobacht. in d. Trop. Vortrag in d. Dtsch. Kol.-Ges., Verhdlg. der Abt. Berlin-Charlottenburg, 1897/98, Heft 7. — [9] Ders., Dritter Bericht über die Thätigkeit d. Malariaexped. Dtsch. Med. Woch., 1900, Nr. 17/18. — [10] Ders., Zusammenf. Darstellung d. Ergebn. d. Malariaexped. Dtsch. med. Woch., 1900, Nr. 49/50. — [11] Ders., Ueber Schwarzwasserfieber. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1899, Bd. 33, S. 295. — [12] Laveran, Traité du Paludisme, 1898. — [13] Manson, Exp. Proof. of Mosqu. Mal. Theory. Brit. Med. Journ., Sept. 29, 1900, pag. 950. — [14] Otto, Dtsch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 4. — [15] Plehn, F., ebd., 1901, S. 838. — [16] Ruge, ebd., 1902, Nr. 28. — [17] Sambon, Spec. Mal. Numb. of the Practitioner, March 1901, p. 330. — [18] Schlayer, Dtsch. med. Woch., 1902, Nr. 28. — [19] Wenzel, Die Marschfieber, 1871, p. 229. — [20] Ziemann, Ueber die Beziehungen der Moskitos zu den Malariafiebern in Kamerun. Dtsch. med. Wochenschr., 1900, S. 754.

VIII. Die echten Malariaparasiten (Hämosporidien) der Vögel.

Vögel können verschiedene Blutparasiten beherbergen. Echte Malariaparasiten sind bis jetzt aber nur 2 bei ihnen gefunden worden, nämlich das Proteosoma (Haemamoeba relicta, Cytosporon danilewskyi) und das Halteridium (Haemoproteus). Die Verbreitung dieser beiden echten Malariaparasiten entspricht ungefähr derjenigen der menschlichen Malariaparasiten.

Vollständig bekannt ist der Entwicklungsgang nur beim Proteosoma (Cytosporon). Vom Halteridium kennen wir nur einzelne Bruchstücke der Entwicklung.

I. Proteosoma Labbé (Cytosporon danilewskyi, Haemamoeba relicta).

Das Proteosoma ist über die Tropen und Subtropen weit verbreitet, aber auch in Deutschland und Frankreich gefunden worden. Je wärmer das Land, desto weiter verbreitet und desto stärker tritt die Infektion bei den Vögeln auf. Befallen sind meistens Sperlingsvögel, aber auch bei Turmfalken, Bussarden, Krähen und Tauben ist das Proteosoma gefunden worden. Dabei ist es selten, dass die natürlich infizierten Tiere Krankheitserscheinungen zeigen. In Deutschland ist die Proteosoma-Infektion der Sperlinge von Ruge[8] und von v. Wasielewski[9] eingehend studiert worden, nachdem Frosch[4] als erster das Vorkommen des Proteosomas in Deutschland (Weissensee b. Berlin) festgestellt hatte.

Die nachstehende Tabelle giebt einen Ueberblick über das zeitliche Vorkommen der Proteosoma-Infektion bei Sperlingen in Deutschland.

Das zeitliche Vorkommen des Proteosoma bei Sperlingen in Deutschland (nach Ruge & v. Wasielewski).

Monat	Prozentzahl der infiziert gefundenen Sperlinge	Zahl der untersuchten Tiere	Stärke der Infektion.
Oktober	20 Prozent	53	Gewöhnlich 1—5 Parasiten in einem Präparat, 1 mal 8, 2 mal 10—15 Parasiten
November	16 »	43	1—5 Parasiten im Präparat
Dezember	0 »	7	— » gefunden
Januar	0 »	21	— » »
Februar	8 »	12	1—5 Parasiten in einem Präparat
März	12 »	16	Nach v. Wasielewski
April	27 »	15	1—5 Parasiten in einem Präparat
Mai	16 »	19	1—5 » » » »
Juni	5 »	24	1—5 » » » »
Juli / August	13.5 »	40	Nach v. Wasielewski
September	30 »	20	1—5 Parasiten in einem Präparat, 1 mal 22 Parasiten in einem Präparat

A. Entwicklungsgang des Proteosoma im Vogel (Schizogonie).

Am besten lässt sich der Parasit an künstlich infizierten Kanarienvögeln studieren.

Untersucht man das Blut eines stark infizierten Vogels, am besten also das eines künstlich infizierten Kanarienvogels, so findet man stets alle Entwicklungsstufen des Parasiten nebeneinander. Da sich schon

selbst die kleinsten Formen deutlich als helle, scharf umgrenzte Flecke von der Substanz der roten Blutkörperchen abheben und schon frühzeitig ein feines Pigmentkorn enthalten, an dem sie sofort zu erkennen sind, so kann man hier — im Gegensatz zu dem für die Untersuchung auf menschlichen Malariaparasiten empfohlenen Verfahren (vergl. S. 777) — die Untersuchung stets im frischen (nativen) Präparat vornehmen.

Die jüngste mit Sicherheit erkennbare Entwicklungsstufe des Proteosoma erscheint als kleiner, runder, heller, scharf umgrenzter Fleck, mit einem winzigen Pigmentkörnchen versehen. Der Parasit sitzt meist an einem Pole des Blutkörperchens. Er kann sich aber auch neben dem Kern ansiedeln. Fehlt aber das Pigmentkörnchen, so ist der Parasit nicht mit Sicherheit zu erkennen, weil ihm die amöboïde Beweglichkeit fehlt. Der Parasit wächst und bildet sehr bald mehr Pigment. Während seines Wachsens dreht er den Kern des Blutkörperchens sehr oft quer oder schiebt ihn auf die Seite. (Was das gleich nachher zu besprechende Halteridium nicht thut.) Dabei kommt es auf die Größe, die das Proteosoma erreicht hat, gar nicht an. Oft findet man verhältnismäßig kleine Proteosoma-Individuen, die den Kern schon gedreht haben, während größere ihn noch in seiner natürlichen Lage gelassen haben. Auch kommt es vor, dass das Proteosoma, ähnlich wie das Halteridium, den ganzen Kern umwächst, ohne ihn zu drehen. Ein solches Wachstum ist aber selten. Während nun im frischen Präparat die halberwachsenen Parasiten als scharf begrenzte, meist kreisrunde Gebilde erscheinen, die die Blutkörperchen zwar nicht in ihrer Größe oder Farbe, wohl aber in ihrer Form verändern — birnenförmig gestalten oder an irgend einer Stelle ausbuchten — haben die Teilungsformen verwaschene Ränder und die von ihnen befallenen Blutkörperchen sind meistens rund geworden. Zur Teilung schicken sich die Parasiten schon sehr häufig an, wenn sie noch nicht die Hälfte des Blutkörperchens ausfüllen. Schon dann ist ihr Pigment in einem Klumpen vereint und die Umrandung des Parasiten wird verschwommen. Parasiten, die sich so frühzeitig teilen, zerfallen in 6—8 junge Parasiten, die entweder in Gänseblümchen- oder in Fächerform angeordnet sind. Teilungsformen dieser Art drehen den Kern stets quer. Es kann aber der Parasit das Blutkörperchen auch fast oder fast ganz ausfüllen und sich dann erst teilen. Dann werden meist 12—15 junge Parasiten gebildet und der Kern sehr oft ganz ausgestoßen. Die Blutkörperchen selbst haben dann stets ihre wetzsteinförmige Gestalt verloren und sind in die Breite gezogen, birnenförmig oder rund geworden. Dann platzt der Rest der Blutkörperchenhülle und die jungen Parasiten treten ins Blut, um ihren Entwicklungsgang wieder von vorne zu beginnen.

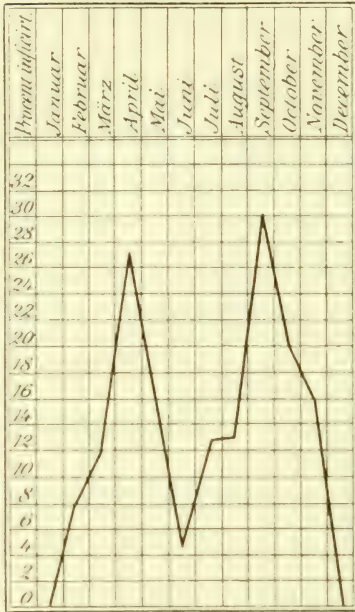


Fig. 60. Das zeitliche Vorkommen des Proteosoma bei Sperlingen in Deutschland.
Nach Ruge und v. Wasielewski.

Neben diesen soeben beschriebenen Parasitenformen, die die asexuale Entwicklungsreihe vorstellen, finden wir nun aber auch noch die Gameten. Der erwachsene männliche Gamet erscheint meist als runder, auffallend blasser aber stark pigmentierter Körper. Da er meistens einen Durchmesser von Blutkörperchenkernlänge hat, so ist das befallene Blutkörperchen immer stark in die Breite gezogen. Der Parasitenkörper ist so blass und durchsichtig, dass er bei oberflächlicher Betrachtung zunächst nur an seinem starken Pigmentgehalt zu erkennen ist. Das Pigment ist gelbbraun, beweglich und über den ganzen Parasitenleib unregelmäßig zerstreut. Der Kern des Blutkörperchens ist für gewöhnlich ausgestoßen, seltener zur Seite gedrängt.

Der weibliche Gamet erscheint oft als langgestrecktes Oval, dessen Längsdurchmesser denjenigen des Blutkörperchenkernes um das $1^1/_2$fache an Länge übertreffen kann. Er enthält ebenfalls Pigment, aber bei weitem nicht so viel und namentlich nicht in so groben Körnern als

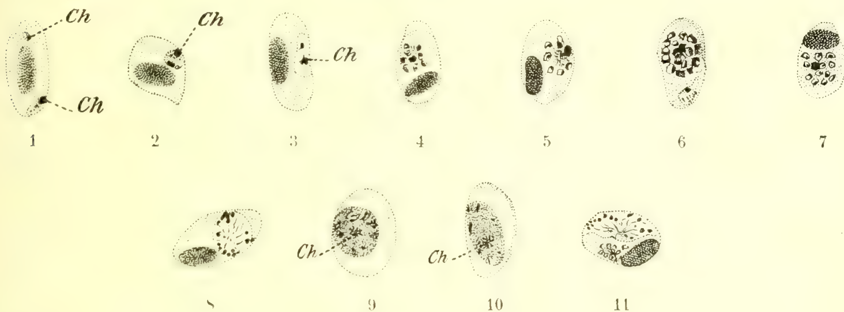


Fig. 61. Entwicklung des Proteosoma. Romanowsky-Präparat. *Ch* = Chromatin. 1. Jugendformen. Doppelinfektion. 2 u. 3. Halberwachsene Formen. Kern des befallenen Blutkörperchens beiseite geschoben. Blutkörperchen in ihrer Form verändert. 4—7. Verschiedene Teilungsformen. Blutkörperchenkern teils beiseite geschoben, teils gedreht, teils ausgestoßen. 8. Mikrogametocyt. Die runden schwarzen Körner sind Pigment, die feinen Striche Chromatinfäden. 9 u. 10. Makrogameten. Blutkörperchenkern ausgestoßen. 11. Doppelinfektion mit einem Mikrogametocyten und einem in der Teilung begriffenen Schizonten. Blutkörperchenkern zur Seite gedrängt. (Nach Zeichnungen des Verf.)

der männliche Gamet. Auch hat das Pigment des weiblichen Gameten die Neigung, sich an verschiedenen Stellen etwas zusammenzuziehen. Das Plasma ist fein granuliert und erscheint daher etwas dunkler als dasjenige des männlichen Gameten. Aber ebenso oft wie der weibliche Gamet als Oval erscheint, ebenso oft erscheint er als Scheibe, die in der Mitte des Blutkörperchens liegt. Auch bei dieser Form ist der Blutkörperchenkern gewöhnlich ausgestoßen. Halbmondformen werden bei den Gameten des Proteosoma nicht beobachtet.

Die Blutkörperchen sind oft 2 und 3fach infiziert. Dann sitzt gewöhnlich der eine Teil der Parasiten in dem einen, der andere Teil in dem anderen Pol des Blutkörperchens. Zwischen beiden liegt der quer gedrehte Kern. Die Substanz des Blutkörperchens zeigt nur wenig Veränderungen. Nur manchmal erscheint sie etwas blasser, als unter normalen Verhältnissen. Die Dauer der Entwicklung des Proteosoma lässt sich nicht feststellen, da man stets alle Entwicklungsstufen zugleich im Blute vorfindet. Die Inkubationszeit beträgt 4—6 Tage. (Nach v. Wasielewski bis 14 Tage.)

Die Stärke der Infektion kann sehr verschieden sein. Während Ruge bei natürlich infizierten Sperlingen hier in Deutschland für gewöhnlich nur 1—5 Parasiten im ganzen Präparat fand und nur einmal 22, kann die Infektion bei Kanarienvögeln, die durch Einspritzung von proteosomahaltigem Blute infiziert sind, bis auf 60% und 90% der Blutkörperchen steigen und zwar können sowohl rote als auch weiße Blutkörperchen infiziert sein. Natürlich infizierte Sperlinge zeigen nie Krankheitserscheinungen, und von künstlich infizierten Sperlingen starb bei Ruges Untersuchungen nur ein einziger an seiner Proteosoma-Infektion. Die Kanarienvögel hingegen erliegen der Infektion häufig.

Während die Infektion bei künstlich infizierten Kanarienvögeln akut verläuft und nach den Untersuchungen von R. Koch Immunität hinterlässt, verläuft sie bei Sperlingen sowie Finken und bei durch Mücken infizierten Kanarienvögeln chronisch (Zeitdauer 4 Wochen und länger nach v. Wasielewskis Angaben). Ueber das Verhalten der Parasiten im Tierkörper ist noch zu bemerken, dass sie nicht die Eigentümlichkeit haben, sich in bestimmten Organen, wie in Milz, Knochenmark oder Gehirn anzuhäufen. Sie sind durch den ganzen Körper ziemlich gleichmäßig verteilt und finden sich nur zahlreicher im Herzblut. Das Pigment ist allerdings weitaus am stärksten in der Milz angehäuft, die bis auf das 3 und 4fache ihres ursprünglichen Volumens vergrößert sein und chokoladenbraun werden kann, während sie bei gesunden Vögeln ein zartes Rotbraun zeigt.

Der feinere Bau des Proteosoma lässt sich leicht mit Hilfe der Romanowsky-Färbung klarlegen. Ebenso wie bei den menschlichen Malariaparasiten färbt sich die Kernsubstanz (Chromatin) rot und das Plasma hellblau. Schon die jüngste, kleinste Form, die im frischen Präparat nicht mit Sicherheit zu erkennen ist, sobald das charakterisierende Pigmentkörnchen fehlt, hat ihr deutlich hervortretendes, leuchtend rotes Chromatinkorn, dem eine Wenigkeit hellblau gefärbtes Plasma anhängt. Mit dem weiteren Wachstum des Parasiten hält das Wachstum des Chromatins nicht gleichen Schritt. Erst kurz vor der Teilung fängt das Chromatin an, lebhaft zu wachsen, dabei teilt es sich in 2, dann 4 und 8 oder 16 Teile, und an jedes neugebildete Chromatinkorn legt sich ein gleich großer hellblau gefärbter Plasmateil an. Die so zustande kommende Teilungsform hat die größte Aehnlichkeit mit der Teilungsfigur des Tropenfieberparasiten. Im übrigen aber zeigt das Proteosoma in seiner Entwicklung nicht so scharf voneinander getrennte Stufen wie die menschlichen Malariaparasiten.

Sein Wachstum ist ein einfaches Zunehmen an Größe. Es fehlen sowohl die für die menschlichen Malariaparasiten so charakteristischen Ring- wie Bandformen.

Deutlich zu erkennen sind die erwachsenen Gameten. Die männlichen Individuen (Mikrogametocyten, Fig. 61, Nr. 8), fallen durch ihr schwach graurot oder graugrünes Plasma, ihren starken Chromatingehalt (Plasma: Chromatin = 1 : 1) und ihr reichliches grobkörniges, gelbbraunes Pigment auf. (Vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 111 und Tafel V, Fig. 139.) Die Weibchen (Makrogameten) haben intensiv blau gefärbtes Plasma, wenig aber leuchtend rotes Chromatin und weniger Pigment. Das Pigment ist feinkörniger als beim Mikrogametocyten und erscheint schwarz. (Vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 112, Tafel V, Fig 138 und Fig. 61, Nr. 9 und 10.) Ob das Pigment beim Männchen regelmäßig gelbbraun und beim Weibchen immer schwarzbraun ist, lässt sich im frischen

Präparat nicht immer mit Sicherheit entscheiden. Im gefärbten verhält es sich aber fast durchgehend so, dass der männliche Gamet gelbbraunes, der weibliche schwarzbraunes Pigment zeigt. Doch will es mir scheinen, als ob die dunklere Farbe des Pigmentes beim Weibchen dadurch hervorgerufen wird, dass es auf dem tief dunkelblau gefärbten Plasma liegt und daher das Licht nicht so durchscheinen kann, wie beim Männchen, dessen Plasma fast farblos ist.

B. Die Entwicklung des Proteosoma in der Mücke (Sporogonie).

Die geschlechtliche Weiterentwicklung des Proteosoma geht in der gemeinen Stechmücke Culex pipiens (van der Wulp) vor sich (vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 113—115 und 119—125, 135, 136). Tötet man einen Culex pipiens unmittelbar nachdem er proteosomahaltiges Blut gesogen hat, so findet man, dass die Gameten aus den roten Blutkörperchen ausgetreten und vollkommen rund geworden sind. Die männlichen Gameten (Mikrogametocyten) bilden Mikrogameten (Geißeln), so wie es bei den menschlichen Malariaparasiten beschrieben worden ist, die Geißeln (Mikrogameten) dringen in die weiblichen Gameten (Makrogameten) ein und die Kopulation ist vollendet. Diesen Vorgang kann man schon im frischen Vogelblut direkt unter dem Mikroskop im hängenden Tropfen beobachten, wenn man nach Kossels[1] Vorschlag in einen hängenden Tropfen, der 0,6proz. Kochsalzlösung zu Vogelblutserum im Verhältnis von 1 : 9 enthält, so viel Vogelblut hineinbringt, als an der Spitze eines Platindrahtes hängen bleibt.

Die weitere Entwicklung der befruchteten Weibchen d. h. die Bildung der Würmchen (Ookineten) lässt sich aber nur im Mückenmagen beobachten. Untersucht man also den Mageninhalt von Mücken (Culex pip.) 12 Stunden, nachdem proteosomahaltiges Blut gesogen worden ist, so findet man die Würmchen (Ookineten), die den Halbmonden des menschlichen Tropenfieberparasiten sehr ähnlich sein können und wie diese Pigment enthalten. (Vergl. Atlas Tafel IV, Fig. 114, 115.) Nach weiteren 36 Stunden, also nachdem im ganzen 48 Stunden nach dem Blutsaugen vergangen sind, sind die Würmchen (Ookineten) aus dem Magen verschwunden, dafür findet man aber jetzt an der Außenseite des Mückenmagens (Mitteldarm) glashelle, runde Kugeln (Cysten, Zygoten), die halb bis doppelt so groß als ein menschliches rotes Blutkörperchen sind und einzelne lebhaft bewegliche Pigmentkörnchen enthalten. (Vergl. Atlas, Tafel V, Fig. 123, 124 und 135 und 136.) Diese Kugeln wachsen sehr schnell und haben nach 5 Tagen etwa den sechsfachen Durchmesser wie am ersten Tage ihres Daseins. Nun fangen sie an, in ihrem Inneren Tochterkugeln (Sporoblasten, Blastophoren) zu bilden. Diese können bereits z. T. eine feine Strichelung zeigen. Sicher tritt diese Strichelung aber in den nächsten Tagen allgemein auf. Diese Strichelung deutet an, dass der Inhalt der einzelnen Tochterkugeln anfängt, sich in Sichelkeime (Sporozoïten) umzuwandeln. Die Tochterkugeln verschwinden scheinbar und die ganze Cyste, die nunmehr auf das 8—10fache ihrer ursprünglichen Größe angewachsen ist, zeigt eine feine scheinbar unregelmäßig angeordnete Strichelung.*) Die Cyste platzt nun, die Sichel-

---

*) Die Bildung der Blastophoren (Sporoblasten) ist von Grassi auf das eingehendste studiert und beschrieben worden. Ich begnüge mich damit, diese Entwicklung in großen Zügen wiederzugeben.

keime (vergl. Atlas. Tafel IV, Fig. 125, 126) treten einzeln oder noch an ihren Enden strahlenförmig zusammenhängend in die Leibeshöhle der Mücke, werden vom Lymphstrom aufgenommen und in Massen in den beiden Speicheldrüsen und zwar vorwiegend in deren mittleren Lappen abgelagert. 10 Tage*) nach dem Blutsaugen findet man dann die Speicheldrüsen der betreffenden Mücke vollgestopft mit Sichelkeimen (Sporozoïten, Zygotoblasts, blasts, germinal rods).

Die dicht gedrängt in den Speicheldrüsen liegenden Sichelkeime bilden ein feines Gitterwerk und sind dann oft schwer zu erkennen. Liegen sie einzeln, so treten sie deutlich hervor. Nur muss man sich hüten, sie mit sogenannten Pseudonavicellen (Grassi) zu verwechseln. Diese Gebilde sehen ihnen außerordentlich ähnlich und unterscheiden sich von ihnen nur durch ihre Starre und Wetzsteinform. Sie sind unbeweglich. Wahrscheinlich stellen sie eine krystallinische Ausscheidung vor. Die einzelnen Sichelkeime hingegen sind lanzettlich und zeigen sogar, während sie noch in den Speicheldrüsenzellen eingeschlossen sind — vorausgesetzt, dass sie einzeln liegen — eine langsame Bewegung: sie beugen und strecken sich. Jeder einzelne Sichelkeim ist ein hyalines Gebilde, das etwa $1\frac{1}{2}$ so lang als ein rotes Blutkörperchen (menschliches) und 8—10 mal so lang als breit ist. In seiner Mitte findet sich ein heller Fleck (Kern). Bringt man eine Speicheldrüse, die Sichelkeime vom Proteosoma enthält, in Kochsalzlösung oder noch besser in Vogelblutserum, dem eine Spur Vogelblut beigemischt ist, und beobachtet das Präparat bei 41° C., so treten die Sichelkeime sehr bald aus. Sie schwirren lebhaft zwischen den roten Blutkörperchen umher und bohren lebhaft an ihnen herum, als ob sie eindringen wollten, thun es aber nicht. Oft nehmen sie die Form eines grichischen ϱ oder eines großen griechischen Ω an, auch legen sie sich in Ringform zusammen, so dass sie einem großen Tertianring gleichen, schnellen aber stets bald wieder auseinander. Die lebhafte Beweglichkeit der Sichelkeime wird nach 2—3 Stunden schwächer und hört dann gänzlich auf. Die gut beweglichen Sichelkeime zeigen sich gegen vorübergehende Schädigungen ziemlich widerstandsfähig. In Mücken sind sie 24—36 Stunden nach dem Tode der Tiere noch beweglich. Auch überstehen sie es z. B. ganz gut, wenn sie bei 37° C. eingetrocknet und erst nach 5 Minuten wieder aufgeschwemmt werden. Auch ein Zusatz von $\frac{1}{2}$% Formalin hat keinen wesentlichen Einfluss auf ihre Beweglichkeit.

Die Entwicklung des Proteosoma vollzieht sich aber nur dann in der eben beschriebenen Art und Weise, wenn die infizierten Culices sich in einer Temperatur befinden, die zwischen 24 und 30° C schwankt.

Bei den Untersuchungen des Magens der mit Proteosoma infizierten Mücken findet man nun häufig, dass neben den mit normalen Sichelkeimen angefüllten Cysten (Zygoten, Blastophoren, Sporoblasten) auch solche vorkommen, die mit eigentümlichen, braunen, S-förmig gekrümmten Gebilden angefüllt sind, die die ganze Cyste schwarzbraun erscheinen lassen (vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 127 und 135). Manche dieser Gebilde sind nicht S-förmig, sondern einfach sichelförmig gekrümmt oder aber stäbchenförmig. Schon Ross[7] der diese schwarzen Cysten fand,

*) Manchmal finden sich schon am 7. Tage Sichelkeime in den Speicheldrüsen.

sprach die Meinung aus, dass es sich um Involutionsformen der Sichelkeime handeln dürfte. Er nannte die schwarzbraunen Keime »black spores« (vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 129). Ich möchte vorschlagen, sie nach ihrem Entdecker als Rossssche Keime zu bezeichnen.

Dadurch, dass es mir gelang, Cysten mit gelbbraunen Sichelkeimen (vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 127) zu finden und Uebergangsformen (vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 128) zwischen diesen und den Rossschen Keimen, konnte ich nachweisen, dass die Rossschen Keime thatsächlich aus den Sichelkeimen hervorgehen.[8] Sehr wahrscheinlich handelt es sich um Involutionsformen. Denn die Rossschen Keime halten sich im hängenden Tropfen bei Zimmertemperatur $^5/_4$ Jahre lang unverändert und Fütterungsversuche an Mückenlarven sind bis jetzt resultatlos geblieben.

Dass aber die Rossschen Keime eine zweite Art der Malariaübertragung vermitteln, wie dies von einzelnen Autoren angenommen worden ist, ist nicht anzunehmen. Denn die in vitro bei Körperwärme gehaltenen Rossschen Keime zerfielen in kurzer Zeit, nachdem sie sich zu runden Gebilden aufgebläht hatten, während die bei Zimmertemperatur gehaltenen unverändert blieben. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass diese Keime innerhalb warmblütiger Organismen zerfallen.

Man findet die Rossschen Keime sehr viel häufiger bei Mücken, die sich an proteosomakranken Sperlingen als bei solchen, die sich an proteosomakranken Kanarienvögeln infiziert haben.

Wesentlich anders geht die Entwicklung des Proteosema in der Mücke bei niedrigeren Temperaturen vor sich. Schon, wenn die Temperatur zwischen 15° und 23° C. schwankt, wird die Entwicklung der Cysten (Sporoblasten) wesentlich verlangsamt und hört bei Temperaturen, die zwischen 16 und 20° C. schwanken, ganz auf. Bei den erstgenannten Temperaturen finden sich 18, 28 und 35 Tage nach dem Blutsaugen noch sichelkeimhaltige Cysten am Magen neben leeren Cystenhüllen und zahlreichen degenerierten Cysten. Es sind zwar auch die Speicheldrüsen vollgestopft von Sichelkeimen; aber die Sichelkeime sind nur noch z. T. beweglich und zwar sind sie:

18 Tage nach der Infektion	gut beweglich.
28 » » » »	mäßig beweglich.
45 » » » »	z. T. unbeweglich, z. T. gut beweglich.

Danach scheint es, dass sich nur ein Teil der Sichelkeime länger als $1^1/_2$ Monat lebend in den Speicheldrüsen halten kann. Ob die Sichelkeime aber in den Speicheldrüsen überwintern können, lässt sich aus diesen Befunden nicht feststellen. In dieser Beziehung giebt das zeitliche Verhalten der Proteosomainfektion einen Anhalt. Vom Februar bis zum April steigt bei uns in Mitteldeutschland die Anzahl der infizierten Sperlinge rapide an. In dieser Zeit verlassen aber die Stechmücken hier zu Lande ihre Winterquartiere in steigender Menge, so dass Ende März in Mitteldeutschland keine Stechmücken mehr in ihren Winterquartieren zu finden sind. Diese Mücken müssen stechen, weil sie Blut brauchen, um ihre bereits im Vorjahr befruchteten Eier zur Entwicklung zu bringen. Die Wintermücken müssen es also sein, die die Sperlinge infizieren. Denn Rückfälle können die vom Februar bis April beobachteten Proteosomaerkrankungen nicht sein, weil eine

einmalige Erkrankung Immunität hinterlässt. Es müssen also Neuerkrankungen sein. Außerdem finden in der Zeit vom Februar bis April die Mücken noch nicht die nötige Temperatur, um die Parasiten, die sie eventuell von Sperlingen beim Blutsaugen in sich aufgenommen haben könnten, zu entwickeln. Wir müssen also annehmen, dass ein Teil der Sichelkeime des Proteosoma überwintert. Dafür spricht auch der weitere Verlauf der epidemiologischen Kurve. Die Zahl der infiziert gefundenen Sperlinge nimmt nämlich im Mai und Juni wieder erheblich ab und das stimmt auch mit der Thatsache überein, dass Ende April die Wintermücken alle abgestorben sind und die neuen Mückengenerationen vor Juli und August nicht die nötige Wärme zur Entwicklung des Proteosoma finden. Daher steigt die Kurve erst im Juli wieder an, um im August und September ihr Maximum zu erreichen. Die Zahl der im September infiziert gefundenen Sperlinge giebt meiner Meinung nach aber nicht die Zahl der in diesem Monat erfolgten Infektionen an, sondern setzt sich zusammen aus den Infektionen, die vom Ende Juli ab bis zum September hin erfolgt sind, weil erstens die Infektion bei Sperlingen chronisch verläuft (4 Wochen und länger) und zweitens die Inkubationszeit zwischen 4 und 14 Tagen schwankt.

Nun hat in jüngster Zeit von Wasielewski[9] aus seinen Untersuchungen über das Proteosoma den Schluss gezogen, dass nach Proteosomainfektion keine Immunität zurückbliebe. Wasielewski konnte zunächst bei seinen mit Proteosoma geimpften Versuchstieren — es handelte sich um Kanarienvögel — feststellen, dass sie 2—3 Monate — ja bis $^3/_4$ Jahr — nach überstandener akuter Krankheit immer noch vereinzelte Parasiten im Blute hatten, sowie dass das Blut auch von solchen Vögeln, die die Proteosomakrankheit überstanden hatten und bei denen mikroskopisch Parasiten nicht mehr nachzuweisen waren, gesunde Kanarienvögel doch noch infizieren konnte. Als vier Kanarienvögel, die eine Proteosomainfektion überstanden und keine Parasiten mehr im Blute hatten, wieder mit Proteosoma geimpft wurden, zeigten drei am 5. Tage nach der Impfung vereinzelte Parasiten: einer als stärkste Infektion 20—30 in jedem Präparat.

Das kann nun nicht, wie v. Wasielewski es thut, als starke Infektion bezeichnet werden. Und meiner Meinung nach zeigt das Ergebnis der zweiten Impfung, dass die Tiere doch einen gewissen Grad von Immunität erworben hatten. Um diese Frage zu klären, müssen also noch weitere Untersuchungen angestellt werden.

Ich glaube, dass die verschiedenen Ergebnisse durch die verschiedene Versuchsanordnung zu erklären sind. v. Wasielewski impfte nie mehr als 0,05 ccm Blut über, während Ruge bei schwacher Infektion stets das ganze Blut des kranken Vogels auf einen, bei starker Infektion stets das ganze Blut des erkrankten Vogels auf 4—6 Vögel überimpfte, also etwa die zehnfachen Dosen gab, wie v. Wasielewski.

II. Halteridium (Haemoproteus, Haemamoeba danilewskyi, Laverania danilewskyi, Polymitus avium).

Die Verbreitungsweise und die Verbreitungsart des Halteridiums entspricht derjenigen des Proteosoma. Befallen sind vornehmlich sogenannte Nesthocker (Raubvögel, Klettervögel, Singvögel und hauptsächlich Tauben). R. Koch fand, dass die Tauben in den Tropen und

Subtropen fast regelmäßig mit Halteridium infiziert sind, in Italien nur in Malariagegenden wie z. B. in der Campagna[4], während Tauben aus der Stadt Rom von Halteridien frei waren. In Deutschland wurde bis jetzt das Halteridium noch nie bei Tauben gefunden, dafür aber hin und wieder bei Sperlingen, Finken und kleinen Raubvögeln. Auch sind Mischinfektionen von Proteosoma und Halteridium beschrieben worden.

A. Schizogonie.

Ebenso wie beim Proteosoma empfiehlt es sich auch beim Halteridium die Untersuchungen im frischen (nativen) Präparat zu machen, weil sich die genannten Parasiten sehr gut von der Substanz der roten Blutkörperchen abheben. Die Methylenblaufärbung, die bei der Untersuchung auf menschliche Malariaparasiten so ausgezeichnete Resultate giebt, hebt die Vogelblutparasiten nicht so deutlich hervor.

Für gewöhnlich findet man im Blute der genannten Tiere fast nur die großen hantelförmigen Parasiten oder solche, die etwa so lang als der Blutkörperchenkern sind. Selten trifft man einmal ein kleineres Exemplar an. Ein solches stellt dann ein rundes, hellglänzendes, ziemlich scharf umschriebenes Gebilde mit einzelnen Pigmentkörnchen vor und ist nur dadurch vom Proteosoma zu unterscheiden, dass es niemals den Kern des befallenen Blutkörperchens dreht oder zur Seite drängt. Bei weiterem Wachstum nimmt es die eben erwähnte hantelförmige Gestalt an (vgl. Atlas, Tafel IV, Fig. 116—117), entwickelt reichlich Pigment und zwar in viel gröberen Körnern als das Proteosoma. Weiter als bis zur Hantelform, ist die Entwicklung im Vogelblut nicht beobachtet worden. Namentlich sind noch nie Teilungsformen gefunden worden, auch nicht in der Milz, ebensowenig im Knochenmark. Die Teilungsformen, die LABBÉ abgebildet hat, sind, außer von ihm, von keinem anderen Forscher wiedergesehen worden.



Fig. 62. Halteridien aus Taubenblut. 1. Jugendform. 2. Männlicher Gamet. 3. Weiblicher Gamet. (Nach Zeichn. d. Verf.)

Dafür sind aber die hantelförmigen Halteridien in zwei Arten geschieden: in eine hyaline und in eine fein granulierte. Die hyaline Form ist das Männchen, die fein granulierte das Weibchen. Erwachsene Formen anderer Art kommen nicht vor. Es hat sonach den Anschein, als ob in den Vögeln ausschließlich die geschlechtlichen Formen, die Gameten, zur Entwicklung kämen. Dafür spricht auch die Thatsache, dass eine Ueberimpfung des Halterridium durch Blutübertragungen von Tier zu Tier noch nicht gelungen ist, die beim Proteosama unter Umständen selbst dann noch gelingt, wenn Parasiten im peripherischen Blut des Stammimpflings nicht mehr nachzuweisen sind, und die Proteosomainfektion also scheinbar erloschen ist (v. WASIELEWSKI[9]).

B. Sporogonie des Halteridiums.

Von diesem Entwicklungsgang ist ebenfalls nur ein Bruchstück bekannt. Dieses Bruchstück zu beobachten gelingt aber leicht. Die hantelförmigen Parasiten werden, wenn sie in eine Flüssigkeit gebracht werden, die so zusammengesetzt ist, wie es beim Proteosama beschrieben wurde, bald rund und treten aus den roten Blutkörperchen aus. Die hyalinen

Parasiten erweisen sich als Männchen, denn sie bilden sehr bald 4 bis 8 Geißeln (Mikrogameten, vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 121), die in die nicht geißelbildenden granulierten Parasiten (Makrogameten) eindringen und sie befruchten. Etwa 1/4 Stunde nach dem Befruchtungsakt schiebt sich langsam aus dem befruchteten, runden Parasiten ein kleiner Zapfen vor, der langsam wächst (vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 119, 120), so dass der Parasit einem keimenden Pflanzensamen gleicht (R. Koch[4]). Dieser Zapfen wird immer länger und der Parasit erscheint schließlich als würmchenartiges (vergl. Atlas, Taf. IV, Fig. 122) Gebilde (Ookinet), das träge Eigenbewegungen zeigt, anfangs pigmentlos ist, aber sehr bald durch Aufnahme von Hämoglobin neue Pigmentkörnchen bildet. Soweit ist der Entwicklungsgang (Sporogonie) des Halteridium bis jetzt bekannt geworden. Es ist nach dem, was wir über das Proteosoma und die menschlichen Malariaparasiten wissen, anzunehmen, dass sich die weitere Entwicklung in einem Wirtstier und wahrscheinlich in einer Stechmücke vollzieht, indes diese Stechmücke ist noch nicht bekannt geworden.

Färbt man das Halteridium nach Romanowsky, so findet man, dass sich der eine Teil der großen hantelförmigen Parasiten nur blassblau färbt, dafür aber mehr rot gefärbtes Chromatin, das in lockigen Fäden zusammengeballt liegt, als blaugefärbtes Plasma enthält, während der andere Teil der Parasiten sich dunkelblau färbt und nur wenig in kleinen Körnchen angeordnetes Chromatin hat. Die erste Form sind die männlichen, die letztere Form die weiblichen Individuen. Denn man kann sich ebenso wie bei den menschlichen Malariaparasiten und dem Proteosoma davon überzeugen, dass die chromatinreichen Parasiten die aus Chromatin bestehenden Geißeln aussenden, während die jungen Parasiten, deren Plasma dunkelblau gefärbt ist und die wenig Chromatin enthalten, niemals Geißeln bilden. Fertigt man sich nämlich eine Reihe von Präparaten im hängenden Tropfen an, und untersucht sie in entsprechenden Zwischenräumen, d. h. 15—30 Minuten nach Anfertigung des Präparates, nachdem man sie nach Romanowsky gefärbt hat, dann findet man, dass die Parasiten aus den Blutkörperchen ausgetreten und rund geworden sind, dass aber nur die chromatinreichen Formen mit dem kaum gefärbten Plasma Geißeln gebildet haben.

Litteratur.

[1] Danilewski, La parasitologie comparée du sang, 1889. — Ders., Annales de l'Institut Pasteur, Bd. 5. — [2] Grassi, Sur quelques protistes ect. Arch. ital. de Biol., 1883, Vol. 2, pag. 402. Vol. 3, pag. 23. — [3] Ders., Die Malaria, Studien eines Zoologen, 1901. — [4] Koch, Ueber die Entwicklung der Malariaparasiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1899. Bd. 32. — [5] Kruse, Virch. Arch., Bd. 121, u. Hyg. Rundsch., 1892. — [6] Labbé, Sporozoa. 1899. pag. 78. — [7] Ross, Ind. Med. Gaz., 1898. — [8] Ruge, Unters. über d. dtsch. Proteosoma. Centralbl. f. Bakt., 1901, I. Abt., Bd. 29. S. 187. — [9] v. Wasielewski, Ueber die Verbreitung und künstliche Uebertragung der Vogelmalaria. Arch. f. Hyg., 1901, S. 68.

X. Technik.*)

A. Blutuntersuchung.

a) **Anfertigung von Blutpräparaten.** I. Trockenpräparate. Nachdem man durch festes Umfassen eines Fingers und Streichen gegen den Venenstrom eine deutliche Blutstauung im Nagelglied dieses Fingers erzeugt hat, sticht man in die Rückenseite des Nagelgliedes — und nicht etwa in die Fingerkuppe, denn das ist zu schmerzhaft — ziemlich energisch mit einer ausgeglühten Nadel. Dann streicht man mit der hohen Kante eines gut gereinigten Deckgläschens derart an dem ausgetretenen Bluttropfen entlang, dass die untere Kante vom Blut benetzt wird und sich zugleich an der hinteren (unteren) Fläche des Deckgläschens ein 1 mm breiter Blutstreifen bildet. Das Deckgläschen wird sodann mit der unteren blutbeschickten Kante in einem Winkel von 45° auf einen gut gereinigten und in der Flamme abgesengten

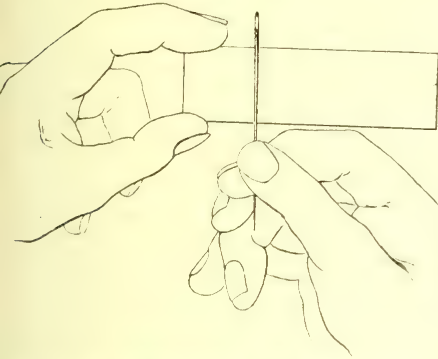


Fig. 63. Ausstreichen des Blutes nach STEPHENS & CHRISTOPHERS aus REES.

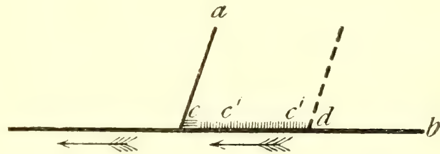


Fig. 64. *a* Deckgläschen von der hohen Kante gesehen; *b* Objektträger; *c* (wagerecht schraffiert) Blutstreifen auf der hinteren (unteren) Fläche des Deckgläschens; *c*¹ die bereits ausgebreitete Blutschicht (senkrecht schraffiert); *d* die Stelle, an der die punktierte Linie den Objektträger (*b*) trifft, zeigt den Fleck an, auf dem das blutbeschickte Deckgläschen zuerst aufgesetzt wurde.

Objektträger aufgesetzt, so dass diejenige Fläche, welche den 1 mm breiten Blutstreifen trägt, nach rechts sieht. Der Blutstreif des Deckgläschens kommt auf diese Weise in Verbindung mit dem Objektträger, das Deckgläschen wird nach links (in der Pfeilrichtung, vergl. Fig. 64) auf dem Objektträger entlang geschoben (also über die Hand) und das Blut so ohne jeden Druck ausgebreitet. (Verfahren von JANSCÓ & ROSENBERGER.)

Wurde der Blutstreifen am Deckgläschen zu breit und dick, so darf man das Blut nicht sofort in der eben angegebenen Weise auf dem Objektträger ausstreichen, sondern muss zunächst das Deckgläschen 1 oder 2mal mit der blutbeschickten hohen Kante senkrecht auf den Objektträger aufsetzen, damit das überflüssige Blut abläuft. PANSE [7] benutzt einen zweiten geschliffenen Objektträger zum Ausstreichen des Blutes.

In jüngster Zeit ist ein noch einfacheres Verfahren von CHRISTOPHERS & STEPHENS [12] angegeben worden. Diese Autoren nehmen den vorquellenden Blutstropfen direkt am einen Ende des Objektträgers auf, etwa 1 cm vom Rand entfernt. Dann wird der Blutstropfen mit der geraden Nadel, mit der in den Finger eingestochen wurde, berührt, das Blut läuft an

*) In dieses Kapitel sind einige Abschnitte und Figuren aus RUGE: »Einführung in das Studium der Malariakrankheiten. 1901« aufgenommen worden.

der Nadel entlang und diese wird dann entlang dem Objektträger geführt und so die Blutkörperchen in einer einzigen Lage ausgebreitet. Damit das Präparat aber gelingt, ist es nötig, dass die Nadel, die zum Ausstreichen benutzt wird, ganz glatt ist, sonst läuft das Blut nicht an an ihr lang. Nadeln, die wiederholt ausgeglüht sind, eignen sich nicht für dies Verfahren, weil ihre Oberfläche rauh wird und das Blut nicht mehr leitet.

Fixiert werden Blutpräparate, nachdem sie lufttrocken geworden sind, durch 1 oder 2 Tropfen einer Mischung Aether und Alkohol (96%) zu gleichen Teilen. Sobald der Tropfen halb verdunstet ist, ist das Präparat auch schon fixiert. Ein längeres Liegenlassen in dieser Flüssigkeit ist nicht nötig.

b) **Färbung der Blutpräparate.** I. Diagnosefärbung. Zu Diagnosezwecken ist die einfachste Färbung die beste. Das ist die Färbung mit der Mansonschen Methylenblaulösung.

Wasser 100 ccm (kochend)
Borax 5,0
Methylenblau med. pur. Höchtst 2,0.

Die Lösung muss aber vor dem Gebrauch sehr stark verdünnt werden. Man gießt davon soviel in ein Reagenzglas, dass der Boden desselben etwa 1/2 cm hoch bedeckt wird und füllt so lange Wasser nach, bis die blaue Flüssigkeitssäule das Licht eben gerade durchscheinen lässt. Mit dieser Lösung färbt man dann.

Es ist am bequemsten den mit Malariablut bestrichenen Objektträger in ein mit dieser Lösung gefülltes Becherglas zu tauchen. Dann kann man stets die Stärke der Färbung kontrollieren. Daneben stellt man sich ein Glas mit gewöhnlichem Wasser, in dem man das Präparat abspült. Im Durchschnitt ist ein frisches Trockenpräparat in der verdünnten Mansonschen Lösung in 10—15 Sek. genügend gefärbt. Es sieht dann makroskopisch mattgrün aus. Ist es blaugrau geworden, so ist es bereits überfärbt.

In dem richtig gefärbtem Präparat sehen die orthochromatisch gefärbten roten Blutkörperchen grün, die metachromatisch gefärbten graublau, die Kerne der weißen Blutkörperchen indigoblau bis violett, die Blutplättchen mattgraublau (mit verwaschenen Rändern), die kleinen ringförmigen Malariaparasiten schwarzblau und die großen Formen graublau bis dunkelblau aus. Das Plasma der weiblichen Gameten ist graublau bis dunkelblau, dasjenige der männlichen Gameten graugrün gefärbt. Das Pigment ist stets deutlich zu erkennen. Die karyochromatophilen Körnchen A. Plehns (basophile Körnung Ehrlichs) erscheinen intensiv blau.

Färbt man hingegen mit der unverdünnten Mansonschen Lösung, so erscheint alles blau in blau. Es muss dann in mit Essig angesäuertem Wasser (1 Tropfen Essigssäure auf 1 Glas voll Wasser) differenziert werden, um brauchbare Präparate zu erhalten.

Die eben angegebene Methode giebt aber nur gute Resultate bei frischen Trockenpräparaten und solchen, die nicht älter als vier Wochen sind. Alte Präparate müssen mit einer 1proz. Methylenblaulösung (+0,2% Soda) gefärbt werden. Man muss bei der Färbung alter Präparate sehr vorsichtig sein. Denn selbst die 1proz. Lösung — nur einige Sekunden einwirkend — überfärbt sie manchmal schon, während sie andererseits bis zu 20 Sekunden einwirken muss, bis eine brauchbare Färbung erzielt ist. Denn alte Blutpräparate und namentlich solche, die aus den

Tropen stammen, verändern ihre Färbbarkeit in einer unberechenbaren Art und Weise.

Außerdem färbt sich bei diesen alten Präparaten manchmal stellenweise die Plasmaschicht mit, so dass die roten Blutkörperchen als leuchtend gelbe Scheiben auf blauem Grunde erscheinen. In diesen hellgelben Scheiben liegen dann, deutlich abgehoben, die blauschwarzen respektive graublauen Parasiten. Derartige Präparate sind nicht elegant, aber leicht zu untersuchen, denn die Parasiten treten ganz außerordentlich deutlich hervor.

II. Die ROMANOWSKY-Färbung. An der Verbesserung der ursprünglichen, recht unzuverlässigen ROMANOWSKYschen Färbung haben gearbeitet: ZIEMANN [14], NOCHT [6], LAVERAN, RUGE [10], MAURER [5], REUTER [9], LEISHMANN [3], WRIGHT [13] und GIEMSA [1]. Die Färbung des Chromatins ist jetzt in jedem Falle sichergestellt, sobald die nachfolgend angegebenen Vorschriften eingehalten werden.

Mit Hilfe dieser Methode, für die ein in bestimmter Weise eingestelltes Gemisch von wässerigem alkalischen Methylenblau und wässeriger Eosinlösung nötig ist, wird sowol das Plasma als auch die Kernsubstanz der Malariaparasiten, das Chromatin, gefärbt. In einem gut gelungenen Präparat erscheinen dann die Malariaparasiten kobaltblau mit leuchtend rotem Chromatinkorn, die orthochromatisch gefärbten roten Blutkörperchen rosa, die polychromatisch gefärbten rotviolett oder purpurrot, die Kerne der Lymphocyten und großen mononukleären weißen Blutkörperchen dunkelviolett, diejenigen der polynukleären Leukocyten lila, das Plasma der Lymphocyten und der großen mononukleären Leukocyten himmelblau mit vereinzelten roten Stippchen, dasjenige der polynukleären graurot und die Blutplättchen dunkelviolett bis schwarzrot, ihr Rand wie ausgefasert. Dieser ausgefaserte Rand ist charakteristisch und wenn man auf ihn achtet, so kann man die Blutplättchen mit nichts anderem verwechseln. Eosinophile Granulationen kommen nur undeutlich zur Darstellung.

Dasjenige, was das Chromatin färbt, ist das »Rot aus Methylenblau«, wie es NOCHT genannt hat. Das »Rot aus Methylenblau« wird aus alkalischen Methylenblaulösungen durch Wärme abgespalten und muss in der Mischung, mit der man die ROMANOWSKYsche Färbung erzielen will, vorhanden sein. Will man sich überzeugen, ob eine alkalische Methylenblaulösung »Rot aus Methylenblau« enthält, so braucht man sie nur mit Chloroform auszuschütteln. Das Chloroform färbt sich dann bordeauxrot. Merkwürdigerweise giebt weder das »Rot aus Methylenblau« allein, noch in Verbindung mit Methylenblau oder mit Eosin allein die spezifische Chromatinfärbung, sondern nur im Verein mit einem Gemenge dieser beiden Farbstoffe.

Für eine Färbung nach ROMANOWSKY hat man sich folgende Lösungen herzustellen:

1. Eine 1proz. Methylenblaulösung (Methylenbl. med. pur. Höchst), die 0,3 % bis 0,5 % Soda enthält.
2. eine wässerige 1proz. Eosinlösung.

Die Methylenblaulösungen müssen nun entweder 2 Tage im Paraffinschrank bei 50—60° C. oder 8 Tage im Brutschrank bei 37° C. stehen bleiben, damit genügend »Rot aus Methylenblau« gebildet wird. Nach dieser Behandlung sehen sie leuchtend violett aus. Lässt man sie erheblich länger in dieser Wärme stehen, so werden sie rot und sind nicht mehr zu gebrauchen. Wer weder über einen Brut- noch einen Paraffinschrank verfügt, kann sich damit

helfen, dass er die alkalischen Methylenblaulösungen an mehreren Tagen hintereinander wiederholt bis fast zum Kochen erhitzt. Man darf die Lösungen aber nicht zum Kochen kommen lassen, denn Kochen zerstört das »Rot aus Methylenblau«. Anwenden darf man die so vorbereiteten Methylenblaulösungen erst, wenn sie wieder erkaltet sind. MAURER[5], der in den Tropen arbeitete, stellt die Methylenblaulösung 2 Tage in die Sonne und lässt sie dann 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Zu ihrer Konservierung setzt er $^1/_4$% Formalin zu. In unserem Klima halten sich die alkalischen Methylenblaulösungen monatelang.

Bei Herstellung der Mischung der Methylenblau- mit der Eosinlösung verfahren die einzelnen Autoren verschieden.

NOCHT[6] verdünnt 2—3 Tropfen der Eosinlösung mit 1—2 ccm Wasser und setzt so lange tropfenweise von der nach den obigen Angaben hergestellten alkalischen wässerigen 1proz. Methylenblaulösung zu, bis von der Farbe der ursprünglichen Eosinlösung nichts mehr zu erkennen ist. Auf dieser Mischung lässt er das Präparat 5—10 Minuten schwimmen. In dieser kurzen Zeit bilden sich keine Niederschläge, das Präparat bleibt rein und die Chromatinfärbung ist ausgezeichnet. Differenziert wird nicht.

Um sowohl frische als auch alte Trockenpräparate färben zu können und die oft recht störenden Niederschläge bei der ROMANOWSKY-Färbung zu vermeiden, verfährt RUGE[10, 11] folgendermaßen.

Zunächst wird der Titerstand der 1proz. alkalischen Methylenblaulösung festgestellt, d. h. geprüft, wie viel man von der 1proz. wässerigen Eosinlösung zu 1 ccm der 1proz. alkalischen Methylenblaulösung zusetzen muss, um einen ganz feinen Niederschlag in der Farbmischung zu erzeugen.

Zu diesem Zwecke bringt man in ein ERLENMEYERsches Kölbchen 10 ccm destilliertes Wasser, dahinein 1 ccm der 1proz. alkalischen Methylenblaulösung — in der so verdünnten Lösung kann man das Auftreten des Niederschlags besser erkennen als in der unverdünnten Methylenblaulösung — und setzt nun mit einer graduierten 1 ccm-Pipette tropfenweise unter fortwährendem Umschütteln von der 1proz. wässerigen Eosinlösung zu, bis ein ganz feiner Niederschlag eintritt. Das geschieht nach einem Zusatz von 0,3 bis 0,6 ccm der Eosinlösung. Um schon den allerfeinsten Niederschlag erkennen zu können, bringt man einen Tropfen von dem Farbengemisch auf einen Objektträger. Ist auch nur ein ganz feiner Niederschlag vorhanden, so erkennt man ihn sofort, wenn man den Rand des Tropfens mit Hilfe einer Lupe betrachtet (PANSE[7]). Stellt man sich von vornherein gleich eine ziemlich große Menge von den Stammlösungen her, so braucht man die Methylenblaulösung natürlich nur alle paar Monate einmal zu titrieren. Das letztere ist aber nötig, weil alten Methylenblaulösungen zur Erzeugung des Niederschlages mehr Eosin zugesetzt werden muss, als frischen (PANSE[7]).

Um aber gute Chromatinfärbungen zu erzielen, braucht man gar nicht soviel Eosin zuzusetzen, als nötig ist, um den Niederschlag zu erzeugen, sondern nur den dritten Teil soviel. Nur diesen dritten Teil zuzusetzen, ist namentlich dann notwendig, wenn man mit Lösungen färbt, die $^1/_4$—$^1/_{10}$% Methylenblau enthalten. Setzt man mehr Eosin zu, so erhält man trotz aller Vorsicht leicht Niederschläge auf dem Präparat. Färbt man mit schwachen Lösungen, d. h. solchen, die $^1/_{20}$—$^1/_{50}$% Methylenblau enthalten, so muss man halb so viel Eosinlösung und bei Lösungen, die $^1/_{50}$—$^1/_{100}$% Methylenblaulösung enthalten, fast die ganze Menge Eosin zusetzen, die zur Erzeugung des Niederschlags nötig ist.

Frische Trockenpräparate färbt man, indem man sie entweder in kalte Lösungen mit $^1/_4$—$^1/_{10}$% Methylenblau legt und sie $^1/_4$—$^3/_4$ Stunde darin

liegen lässt (je nach der Höhe der Zimmertemperatur) oder indem man sie in den dünnen Lösungen ($^1/_{50}$—$^1/_{100}$ % Methylenblau) erwärmt und nur 6—7 Minuten färbt*). RUGE zieht das letztere Verfahren vor. In alten Trockenpräparaten kann man das Chromatin nur in starken Lösungen ($^1/_4$—$^1/_{10}$ % Methylenblau), die erwärmt werden, zur Darstellung bringen.

Im einzelnen ist folgendermaßen zu verfahren. Man legt das Präparat mit der Blutschicht nach unten in die Farblösung und erwärmt so lange bis eine ganz geringe Dampfentwicklung beginnt (mit einem Bunsenbrenner 8—10 Secunden), die man gerade noch bemerken kann. In dieser Zeit bildet sich auf der Oberfläche der Farblösung ein dünnes metallisches Häutchen. Dies ist das Zeichen dafür, dass die Färbung gelungen ist. Fehlt dieses Häutchen, so ist auch die Chromatinfärbung nicht zustande gekommen. Ehe man das Präparat aus der Farbflotte herausnimmt, entfernt man mittelst Fliespapier das metallische Häutchen. Das Präparat sieht makroskopisch graurot bis graugrün aus. Sehr gut dargestellt ist in solchen warm gefärbten Präparaten das Chromatin in den Gameten, das auch erhalten bleibt, weil nicht differenziert zu werden braucht. In so behandelten Präparaten sind die von Tertianparasiten befallenen Blutkörperchen getüpfelt.

Alte Präparate müssen auch in warmen Lösungen überfärbt (10 bis 20 Minuten lang), dann mit Essigsäure differenziert werden (1 Tropfen Essigsäure auf ein Glas voll Wasser), bis sie in ihren dünnsten Stellen rosa werden. Die noch vorhandenen Niederschläge müssen durch Alkohol ausgewaschen werden**).

Kalt gefärbte Präparate sehen, wenn sie aus der Farblösung genommen werden, schmutzig grauviolett aus. Sie werden mit Essigsäure differenziert wie eben angegeben, können auch mit essigsaurem Alkohol (1 Tropfen Essigsäure auf 50 ccm Alkohol) ausgewaschen (1—3 Sekunden) werden. Alte Präparate lassen sich in kalten Lösungen nur schlecht färben.

Jede Farbmischung kann nur einmal benutzt werden.

Will man sich überzeugen, ob die Färbung gelungen ist, so untersucht man das Präparat zunächst mit schwacher Vergrößerung (LEITZ, Obj. Nr. 3). Erscheinen dann die Kerne der weißen Blutkörperchen violett, so ist auch das Chromatin gefärbt und das Präparat kann zur weiteren Untersuchung in Oel eingeschlossen werden.

Aus den Angaben von MAURER & PANSE geht hervor, dass die ROMANOWSKY-Färbung in den Tropen wegen der höheren Lufttemperatur leichter gelingt als bei uns. PANSE, der in Ostafrika (Tanga) stets kalte Lösungen anwandte und mit $^1/_{10}$proz. Methylenblau färbte, hebt die kurze Färbedauer für frische Präparate (7—10 Min.) hervor. Er differenzierte mit angesäuertem Alkohol (1 Tropfen Essigsäure auf 50 ccm Alkohol). Er benutzte sonst das oben eingehend beschriebene Verfahren von RUGE und hat es so einfach gestaltet, dass er alle seine Malariapräparate von zwei 12jährigen Negerjungen färben lässt.

In neuster Zeit ist nun versucht worden, den Niederschlag, der sich bei der Mischung der Methylenblau- mit der Eosinlösung bildet, mit einem Filter

*) Das Chromatin des Proteosoma und Halteridium färbt sich schwerer als dasjenige der menschlichen Malariaparasiten. Auch frische Trockenpräparate, die Proteosoma resp. Halteridien enthalten, dürfen nicht in Lösungen gefärbt werden, die weniger als $^1/_{25}$ % Methylenblau enthalten. Die Färbedauer bei Erwärmung ist 10—15 Minuten.

**) In alten Präparaten gelingt trotz aller Mühe die Romanowsky-Färbung manchmal nicht. Das sind solche Präparate, die in der Farbflotte rein dunkelblau bleiben. In ihnen ist wohl das Chromatin gefärbt, verschwindet aber schon durch Differenzierung mit Essigsäure, weil in solchen Fällen sehr energisch differenziert werden muss, um die roten Blutkörperchen zu entfärben und die blaugefärbten Parasiten in den ebenfalls blaugefärbten Blutkörperchen zur Darstellung zu bringen.

aufzunehmen, in Alkohol zu lösen und mit dieser alkoholischen Lösung unter Zusatz von Wasser zu färben (REUTER[9]). Dies Verfahren hat sich aber bis jetzt noch nicht recht bewährt (PANSE[7]). In jüngster Zeit endlich hat LEISHMANN[3] an Stelle von Alkohol den Methylalkohol zur Lösung des Niederschlages benutzt und statt des bisher üblichen Methylenbl. med. pur. HÖCHST dasjenige von Dr. GRÜBLER gebraucht. LEISHMANN giebt an, dass die konz. Lösung des Niederschlages (0,2 %) in Methylalkohol mit etwas Wasser versetzt und auf das Präparat getropft, in 5 Minuten die Chromatinfärbung giebt. WRIGHT[3] hat das bestätigt. Beide Autoren geben an, dass dieses Verfahren nur für frische Trockenpräparate geeignet ist. RUGE, der dies Verfahren unter Anwendung von Höchster Methylenblau versuchte, konnte keine befriedigenden Resultate damit erzielen.

Nach GIEMSAS[1] kurzer Mittheilung ist das färbende Prinzip der ROMANOWSKY-Färbung Azur (Methylenazurchlorhydrat HÖCHST) und Eosin.

»Die Färbung von Malariablut mit meinem Azur und Eosin (beide Salze in wässeriger Lösung nach Art der von NOCHT empfohlenen Methode zusammengemischt) liefert schon nach wenigen Minuten ein an Klarheit und Schärfe unübertroffenes Bild mit allen Differenzierungen, wie sie die ROM.-NOCHTsche Methode aufweist. Sie hat vor der ROM.-NOCHTschen Farblösung den Vorteil einer stets gleichmäßigen Zusammensetzung.

Ich vermischte in bequemer und für die Färbung vorteilhafter Weise in graduiertem Reagenzglas 10 ccm einer Eosinlösung (HÖCHST 0,05 ‰) mit 1 ccm einer vorrätigen Azurlösung (0,8 ‰). Abspülen der Präparate in Wasser!«

c) **Herstellung von frischen (nativen) Blutpräparaten.** Man hält ein gut gereinigtes Deckgläschen gegen den aus dem Finger hervorquellenden Blutstropfen, der in diesem Falle möglichst klein sein muss, und nimmt etwas Blut auf diese Weise ab. Dann lässt man das Deckgläschen auf einen gut gereinigten, in der Flamme fettfrei gemachten Objektträger fallen, legt ein Stückchen Fliespapier darüber und streicht sanft ein paar Mal über das Präparat, so dass das überflüssige Blut unter den Rändern des Deckgläschens hervortritt und gleich aufgesogen wird. Dann sind die Blutkörperchen unter dem Deckglas in einer Schicht ausgebreitet und die Parasiten erscheinen als blaßgraue größere oder kleinere Flecke mit verwaschenen Rändern. Enthalten sie bereits Pigment, so sind sie sofort zu erkennen. Fehlt das Pigment aber und sind die Parasiten sehr klein, so sind Verwechslungen mit aufliegenden Blutplättchen, Einrissen in das Blutkörperchenstroma und kleinen pulsierenden Vakuolen möglich.

B. Fangen, Züchten und Untersuchen der Stechmücken.

1. Fangen und Züchten der Stechmücken. Die Stechmücken fängt man am besten, wenn sie an Mauern oder Fensterscheiben sitzen. Man stülpt ihnen ein Reagenzglas über. Mit dem Netz sie zu fangen, ist nicht rätlich, weil man sie dabei immer etwas verletzt. Die besten Fundstätten in unseren Breiten sind Keller und Ställe und die beste Jahreszeit zum Fang ist der Herbst. Denn da trifft man die Mücken zu Hunderten in den genannten Lokalitäten an, in denen sie sich zur Ueberwinterung anschicken. Man muss natürlich neben dem Reagenzglas, das lediglich zum Fang dient, ein zweites größeres Glasgefäß mit sich führen, in das man die gefangenen Mücken zum Transport bringt. Dies Gefäß wird am besten oben mit Gaze verschlossen. Der Gazeverschluss muss aber eine Oeffnung haben, die so groß ist, dass man das Reagenzglas bequem durchstecken kann. Die

Oeffnung selbst wird mit einem Wattepfropfen verschlossen. In das Gefäß bringt man etwas feuchtes Reisig.

Besser und bequemer ist das von NOCHT angegebene Fangröhrchen, das die nebenstehende Figur zeigt. Das Röhrchen ist nach dem Prinzip der Fliegenfallen konstruiert und hat den Vorteil, zugleich als Fanginstrument und Aufbewahrungsraum zu dienen. Es wird mit seinem unteren Ende einfach über die sitzende Mücke gestülpt.

Das Röhrchen ist aus ziemlich dickem Glas hergestellt und oben und unten mit Pfropfen verschließbar. Der obere Pfropfen ist einfach oder doppelt durchbohrt, damit Luft eindringen kann. Er wird mit einer Lage Gaze umwickelt, damit die Mücken nicht durch die Bohrlöcher entweichen können. An Stelle der Umwicklung des Pfropfens mit Gaze kann man auch etwas feuchtes Reisig durch die Bohrlöcher stecken. Dann dringt immer noch genügend Luft ein und die Mücken können doch nicht durch die schmalen, übrig bleibenden Spalten entweichen. Außerdem können sich die gefangenen Mücken auf das Reisig setzen. Watteflocken, an denen sich die Mücken festhalten sollen, in die Röhrchen zu bringen, empfiehlt sich nicht, weil die Mücken mit den Beinen darin haften bleiben. Ebensowenig darf man Wasser — und wenn es nur einige Tropfen sind — in das Röhrchen bringen, weil die Mücken dann leicht mit ihren Flügeln an den feuchten Glaswänden kleben bleiben und sterben. Der untere Pfropfen ist ein Korkstöpsel, der beim Fang abgenommen, beim Transport wieder aufgesetzt wird und so das Röhrchen schließt. Solange man das Röhrchen so hält, dass der eingebogene Boden sich unten befindet, fliegt nie eine der gefangenen Mücken heraus, weil sie nicht über den Rand dieses eingebogenen Bodens hinausgehen.

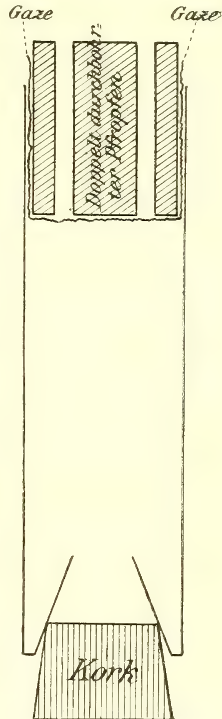


Fig. 65. NOCHTS Fangröhrchen für Mücken im Durchschnitt. (Gez. vom Verf.)

Zu weiteren Versuchszwecken braucht man einen gazebezogenen, viereckigen Käfig, der so groß sein muss, dass ein kleiner Vogelbauer bequem Platz darin hat (vorausgesetzt, dass man mit dem Proteosoma experimentieren will und das wird in Deutschland weitaus am meisten der Fall sein). In diesem Gazekäfig muss eine Schale mit Wasser, das täglich zu wechseln ist, sich befinden, damit diejenigen Stechmücken, die Blut gesogen haben, jederzeit ihre Eier ablegen können.

Will man den Anopheles saugen lassen, so ist es am besten, den entblößten Vorderarm des Malariakranken in den Gazekäfig halten zu lassen. In der Dämmerung saugt der Anopheles dann ziemlich leicht. Etwas schwerer ist der Culex zum Saugen zu bringen, vorausgesetzt, dass es sich um Exemplare handelt, die sich schon zur Ueberwinterung eingerichtet haben. Diese Tiere müssen erst 8—14 Tage bei ziemlich hohen Temperaturen (24—30° C.) gehalten werden, damit sie ihr Winterfett aufzehren, sonst saugen sie nicht. Man darf die Tiere aber nicht unmittelbar in diese hohen Wärmegrade bringen, sonst sterben sie ab. Haben nun Culex resp. Anopheles gesogen, so bringt man sie in besondere, gazeüberzogene Gläser, in denen sich ein Schälchen

mit Wasser und etwas Reisig befindet. Diese Gläser werden mit dem Datum des Blutsaugens u. s. w. versehen, damit man die einzelnen Entwicklungsstadien der Malariaparasiten verfolgen kann. Während man nun die Culex monatelang mit Zuckerwasser, dem etwas Sherry zugesetzt ist, und mit Apfelschnitten ernähren kann, brauchen die Anopheles zu ihrer weiteren Erhaltung aller 2—3 Tage eine Mahlzeit von Blut. VAN DER SCHEER hat sie an Kaninchen saugen lassen und damit 30 Tage lebend in der Gefangenschaft gehalten.

Experimentiert man mit Proteosoma, so darf man die Culices nicht an Vögeln mit starker Proteosoma-Infektion saugen lassen, sonst sterben die Mücken an ihrer Malariainfektion. Man thut gut, Vögel zu wählen, die etwa 2—3 Parasiten in einem Präparat erkennen lassen.

Das Züchten der Mücken aus dem Ei hat beim Culex keine Schwierigkeiten, wohl aber beim Anopheles. Man thut am besten, von dem Wasser desjenigen Tümpels, in dem man Anopheleslarven gefunden hat, dem künstlichen Bruttümpel täglich etwas zuzusetzen oder das Wasser täglich zu wechseln, sonst gelingt die Züchtung nur unter den größten Schwierigkeiten.

Will man sich Mücken zu Demonstrationszwecken aufheben, so legt man sie in Kanadabalsam in einen hohlgeschliffenen Objektträger ein. Mücken, die auf weite Strecken verschickt werden sollen, müssen in Spiritus liegen. Die betreffenden Flaschen müssen bis an den Pfropfen gefüllt sein, der nach Art der Weinflaschen umsiegelt werden muss, damit der Alkohol möglichst wenig verdunsten kann und so ein Durchschütteln der Flüssigkeit unmöglich wird.

2. Das Präparieren der Stechmücken. Ich werde nur die Präparation derjenigen Teile besprechen, die bei der Untersuchung auf Malariaparasiten in Frage kommen. Die beigegebene Abbildung zeigt die Baucheingeweide einer gesunden weiblichen Mücke. Der lang ausgezogene Schlauch auf der rechten Seite ist die Speiseröhre (*a*), an die sich der spindelförmige Magen (*b*) anschließt. Der gewundene Darm (*d*) setzt sich unmittelbar an ihn an. Dicht unterhalb des Magens münden fünf schlangenartige Gebilde (*c*) in den Darm. Es sind das die sogenannten MALPIGHIschen Schläuche, die die Stelle der Nieren vertreten und nach dem italienischen Anatomen MALPIGHI genannt sind, der sie bereits vor 200 Jahren entdeckt hat. Nicht weit von der Ausmündungsstelle des Darmes liegen die beiden Eierstöcke (*e*).



Fig. 66. Eingeweide einer gesunden Mücke. 15 mal vergrößert. ZETTNOWsche Aufnahme nach einem Präparat des Verfassers.

Die eben besprochenen Eingeweide lassen sich leicht aus der Mücke herausziehen, während man die Speicheldrüsen nur unter dem Mikroskop herauspräparieren kann.

Wenn man Magen und Darm einer Mücke untersuchen will, so braucht man nur 2 gewöhnliche Präpariernadeln dazu. Damit legt man das Tier auf die Seite und in einen großen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung auf einen Objektträger, schiebt Flügel und Beine bei-

seite oder knippst sie ab und sticht dann mit der einen Präpariernadel den Thorax an, während man mit der anderen den letzten Leibesring vorsichtig abquetscht und ebenso vorsichtig vom vorletzten abzieht.*) Man thut gut, zu diesem Zwecke die den letzten Leibesring fassende Nadel etwas abzustumpfen oder umzubiegen, damit man nicht in die Leibeshöhle sticht. Beim Abziehen des letzten Leibesringes bemerkt man sofort, dass an ihm zwei kleine weiße, eben noch sichtbare Flöckchen hängen bleiben — die beiden Eierstöcke**) — und dass nur noch ein feiner weißer Faden, der Darm, an dem man bei frisch getöteten Mücken noch sehr gut die peristaltischen Bewegungen beobachten kann, den Zusammenhang mit dem übrigen Leib herstellt. Durch weiteres sorgfältiges Anziehen und Wiedernachlassen des letzten Leibesringes zieht man bald ein Gewirr von feinen weißen Fäden, die Malpighischen Schläuche, heraus und hat nun darauf zu achten, dass beim weiteren Abziehen des letzten Leibesringes nicht etwa der Darm abreißt. Fühlt man, dass die Spannung zu groß wird und fürchtet man ein Abreißen des Darmes, so muss man mit der ersteren Nadel den Thorax vom Leibe abquetschen und dadurch zugleich die Speiseröhre durchtrennen, damit der Darm nicht abreißt. Geschieht das trotzdem, so ist das Präparat fast immer verloren und es gelingt nur selten, den Magen in toto noch frei zu präparieren. Hat man aber den Thorax abgetrennt, so fasst man sodann mit der zweiten Nadel den ersten Leibesring und zieht mit der anderen Nadel die Eingeweide am letzten Leibesring heraus, wenn sich das nicht gleich beim Abquetschen des Thorax bewerkstelligen ließ. Ist das Präparat gelungen, so sieht man bei schwacher Vergrößerung den Magen — Leitz Obj. 3 — bedeckt von den Malpighischen Schläuchen liegen und überzogen von einem Netz von feinen Tracheen.

Das Herausziehen der Eingeweide muss auf einer dunklen Unterlage gemacht werden, damit die bei auffallendem Lichte weiß erscheinenden Eingeweide deutlich hervortreten.

Will man die ersten Anfänge der Cystenbildung am Magen von Mücken, die malariaparasitenhaltiges Blut gesogen haben, zur Ansicht bringen, so muss man den blutgefüllten Magen präparieren. Denn selbst bei hohen Temperaturen ist nach 48 Stunden — und da sind die ersten Anfänge der Cystenbildung an der äußeren Mückenmagenwand schon vorhanden — das gesogene Blut noch nicht verdaut. Das ist regelmäßig beim genus Culex der Fall. Da findet man manchmal am vierten Tag Reste des gesogenen Blutes im Magen, während ein Anopheles das gesogene Blut etwa nach 48—60 Stunden verdaut hat.

An dem als ovaler schwarzroter Körper erscheinenden blutgefüllten Magen kann man aber die kleinen Cysten nicht erkennen. Man muss also das Blut aus dem Magen entfernen. Das macht man so, dass man zunächst das Präparat in sehr viel Kochsalzlösung aufschwemmt, dann ein Deckgläschen mit einer Kante in der Nähe des Präparates auf den Objektträger aufsetzt und vorsichtig auf den blutgefüllten Magen

---

*) Eysell[1a] schneidet den Leib bei dem Pfeil *A* ab, zieht den 6. u. 7. Leibesring (Fig. 72, *a—c*, *b—d*) dann voneinander ab, hält den 1. Leibesring bei *e* (Fig. 72) fest und zieht die Eingeweide am 7. Leibesringe heraus.

**) Nur bei Mücken, bei denen die Entwicklung der Eier noch nicht im Gange ist, sind die Eierstöcke so klein. Sind die Eier befruchtet und hat die Entwicklung bereits begonnen, so können die Eierstöcke fast die ganze Bauchhöhle erfüllen.

fallen lässt. Dabei platzt der Magen und es tritt etwas Blut aus. (Platzt der Magen nicht gleich von selbst, so muss man ihn mit einer Nadel anstechen.) Nun setzt man soviel Kochsalzlösung zu, dass das Deckgläschen auf dem Präparat schwimmt und leicht — ohne das Präparat zu zerren — abgeschoben werden kann. Dann lässt man, sobald wieder reichlich Kochsalzlösung zugesetzt ist, das Deckgläschen in der angegebenen Weise wieder auf das Präparat fallen und wiederholt diese Manipulation so oft, bis der Magen blutleer geworden ist. Dann kann man die kleinen Cysten mit $^1/_{12}$ Immersion erkennen. Hat man aber zu wenig Kochsalzlösung genommen, so wird der Magen beim Abschieben des Deckgläschens entweder zu einer Wurst zusammengerollt oder zerrissen. Die Untersuchung wird dann erheblich schwieriger, weil das Wiederausbreiten des zusammengerollten Magens viel Mühe macht und außerdem bei diesen Manipulationen die kleinen Cysten vom Magen abgestreift werden können. Die einzelnen Stücke des zerrissenen Magens werden außerdem manchmal auf die verkehrte Seite gedreht und die an der Außenwand des Magens erscheinenden Cysten kommen dann nicht zur Beobachtung.



Fig. 67. Knieförmig gebogenes Messerchen nach Frosch. Natürl. Größe.

Kleine Schwierigkeiten entstehen auch, wenn man die Eingeweide von Mücken, die in der Entwicklung befindliche Eier tragen, untersuchen will.*) Bei diesen können nämlich die Eierstöcke bis auf das 8- und 10fache ihres ursprünglichen Volumens vergrößert sein. Hat man bei solchen Exemplaren den letzten Leibesring abgequetscht und den Darm herausgezogen, so klemmt sich in den vorletzten Leibesring eine dicke, gelbweiße Masse fest. Das sind die vergrößerten Eierstöcke. Einfach herausziehen in der oben angegebenen Weise lassen sie sich nicht. Man muss vielmehr den abgequetschten letzten Leibesring loslassen und mit der Präpariernadel vorsichtig drückend vom Thorax her den Leib entlang streichen. Auf diese Art drückt man die vergrößerten Eierstöcke heraus und das weitere Herausziehen der Eingeweide geht dann leicht von statten.

Hinzufügen will ich noch, dass das Herausziehen der Eingeweide bei einer Mücke, die länger als 24 Stunden tot ist, fast regelmäßig misslingt. Man kann mit Aussicht auf Erfolg nur frisch getötete Mücken — ein Tropfen Aether genügt zum Töten — präparieren.

Will man sich frische Präparate von Mückeneingeweiden aufheben, so braucht man das in Kochsalzlösung liegende Präparat nur dick mit Glycerin zu umranden. Das Glycerin mischt sich dann allmählich der Kochsalzlösung bei. Diese mit Asphaltlack zu umrandenden Präparate halten sich einige Jahre. Nur muss bemerkt werden, dass die kleinen, pigmenthaltigen Cysten, die noch keine Sichelkeime enthalten, nicht hyalin bleiben, sondern ein gekörntes Aussehen bekommen.

---

* Die Stechmücken legen ihre Eier gewöhnlich 2—4 Tage nach dem Blutsaugen ab.

Sehr viel schwieriger als das Herausziehen der Eingeweide ist das Präparieren der beiden im Prothorax gelegenen Speicheldrüsen.

Nachdem man die Baucheingeweide präpariert hat, trennt man mit einem kleinen, bauchigen Skalpell oder besser mit dem Froschschen Messerchen zunächst die ganze Rückenhälfte des Thorax einschließlich der Flügel durch einen Schnitt, der dem oberen Halsrand parallel geht, ab (in Figur 68 durch die punktierte Linie angedeutet). Dann sticht man mit der einen Präpariernadel den Thoraxrest an, mit der andern fasst man den Kopf und luxiert ihn so lange dorsalwärts, bis sich der Hals von dem Thoraxrest trennt.

Zu dieser Präparation muss die Mücke auf die Seite gelegt werden. Kopf und Hals müssen dabei in Zusammenhang bleiben. Betrachtet man dieses Kopf-Halsstück bei schwacher Vergrößerung, so sieht man die Enden einzelner fein gekörnter Schläuche, der Speicheldrüsen, am unteren Rande des Halses hervorragen. Ist das Präparat besonders gut gelungen, so können schon jetzt einzelne Schläuche der Speicheldrüsen fast vollständig entwickelt sein. Nun schneidet man den Kopf quer durch, so dass nur das dem Hals anliegende Segment übrig bleibt und präpariert von jetzt ab die Speicheldrüsen unter dem Mikroskop heraus. Dazu setzt man die eine Nadel in die Mitte des Halses, da wo dieser in den Kopf übergeht und versucht mit der anderen die Speicheldrüsen aus dem sie umgebenden Gewebe herauszuziehen. Hat man bis dahin die Arbeiten in ziemlich reichlicher Menge physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen, um die Speicheldrüsenschläuche, die sich leicht überall in dem umgebenden Gewebe verstecken, aufzuschwemmen und dadurch sichtbar zu machen, so muss man nunmehr das völlige Freipräparieren in möglichst wenig Flüssigkeit vornehmen. Das Präparat darf eben nur noch gut feucht sein. Denn sonst kleben die kleinen Objekte, um die es sich nun handelt, an der Präpariernadel fest und gehen verloren, oder sie weichen der zufassenden Nadel beständig aus.

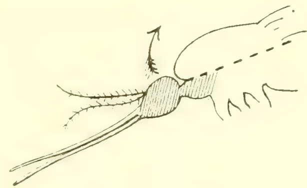


Fig. 68. Präparation der Speicheldrüsen. Die punktierte Linie giebt die Schnittführung zur Abtrennung der Rückenhälfte des Thorax an, der Pfeil die Richtung, in der der Kopf luxiert werden muss. Das schraffierte Stück muss von dem Thoraxrest abgetrennt werden. (Nach einer Zeichnung des Verf.)

Ist das Präparat sehr gut gelungen — und das ist selten — so erhält man die beiden Speicheldrüsen (mit ihren 6 Schläuchen), an ihrem gemeinschaftlichen Ausführungsgang hängend, zusammen. Für gewöhnlich aber wird dieser Ausführungsgang zerrissen und man bekommt die Speicheldrüsen nur einzeln heraus.

Eine unversehrte Speicheldrüse besteht aus 2 großen langen Seitenschläuchen, die deutlich Drüsenläppchen erkennen lassen und einem kürzeren Mittellappen, dessen Gewebe granuliert erscheint und den Macloskie als Giftlappen*) bezeichnet hat. Jeder der 3 Schläuche oder Lappen hat einen besonderen Ausführungsgang.

Diese 3 vereinigen sich zu einem gemeinschaftlichen Ausführungsgang und dieser wiederum vereinigt sich mit dem entsprechenden

*) Dabei ist noch in keiner Weise festgestellt worden, dass das Gift thatsächlich in diesen Lappen gebildet wird.

gemeinschaftlichen Ausführungsgang der anderen Drüse. Der so gebildete Hauptausführungsgang mündet in den obersten Teil der Speiseröhre.



Fig. 69. Häkchen zum Herausziehen der Speicheldrüse nach Ruge. Nat. Größe.

Die Präparation der Speicheldrüsen muss, solange es sich um Arbeiten mit bloßem Auge handelt, auf einer weißen Unterlage gemacht werden, damit die gefärbten dunklen Hals- und Kopfteile der Mücke deutlich hervortreten. Bei dem Präparieren unter dem Mikroskop kommt man aber nicht immer mit 2 einfachen Präpariernadeln aus. Es ist gut, wenn man ein paar Nadeln zur Hilfe hat, die an der Spitze in einem Winkel von 135° in ein 1/2 mm langes Häkchen umgebogen sind. Dann kann man ganz feine Stückchen besser fassen und braucht nicht, wie beim Zufassen mit Nadeln zu befürchten, die versteckt liegenden Teile der Speicheldrüsen zu zerquetschen. Die Häkchen stumpfen aber bald ab und müssen öfters geschliffen werden; denn wenn sie nicht haarscharf sind, erfüllen sie ihren Zweck nicht, und quetschen ebenso wie Nadeln. Senkrecht abbiegen darf man das Häkchen nicht, weil man seine Spitze dann nicht unter dem Mikroskop einstellen kann.



Fig. 70.
Die punktierten Linien geben die Schnittführung an. Nach einer Zeichnung des Verf.

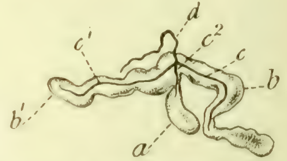


Fig. 71. Speicheldrüse eines Anopheles maculip. ♀, 25mal vergrößert. Halb schematisch. *a* Mittellappen; *b*, b^1 Seitenlappen; *c*—c^2 Ausführungsgänge der einzelnen Lappen; *d* gemeinschaftlicher Ausführungsgang. (Nach Ruge.)

Ein besonderes Präpariermikroskop hat man aber nicht nötig. Man gewöhnt sich sehr rasch an das Arbeiten im umgekehrten Bild und wenn man die unterste Linse des Objektivs (Leitz No. 3) abschraubt, hat man eine so schwache Vergrößerung, dass man bequem mit den Präpariernadeln arbeiten kann. Recht angenehm zum Auflegen der Hände sind dabei Stützplatten, die sich leicht am Tisch eines jeden Mikroskopes anbringen lassen. Denn der Platz auf dem kleinen Tisch ist ziemlich beschränkt, auch wenn man den Objektträger längs und nicht wie gewöhnlich quer legt.

Da es nun aber trotz aller Vorsicht vorkommen kann, dass man bei der Präparation der Speicheldrüsen nur eine herausbekommt, oder dass der Mittellappen, in dem die Sichelkeime — wenigstens des Proteosoma — vorwiegend angehäuft sind, auch noch gerade zerstört wird, so muss man ein anderes Verfahren zur Präparation vermutlich infizierter Speicheldrüsen anwenden

können, wenn es darauf ankommt, nachzuweisen, ob die Drüsen überhaupt infiziert sind oder nicht. Auch noch ein anderer Umstand verlangt ein sicheres Verfahren. Ich habe nämlich wiederholt die Beobachtung gemacht, dass Sichelkeime nur in dem Mittellappen der einen Speicheldrüse angehäuft waren, während der andere frei davon war und in den beiden Seitenlappen jederzeit ebenfalls keine Sichelkeime nachzuweisen waren. Aus diesem Grunde muss man also ein Verfahren haben, das stets gestattet, beide Mittellappen auf Sichelkeime zu untersuchen.

Ich gehe in einem solche Falle folgendermaßen vor: Thorax und Hals werden derart durch einen Schnitt voneinander getrennt, dass der Prothorax am Halse hängen bleibt. Ebenso wird der Hals so vom Kopfe getrennt, dass noch ein schmales Segment des Kopfes am Halse hängen bleibt. Auf diese Art sind beide Speicheldrüsen in dem Hals-Prothoraxteil eingeschlossen. Dieses Stück wird nun mit zwei Präpariernadeln in physiologischer Kochsalzlösung zerzupft, ein Deckglas aufgelegt, dieses ein paarmal ziemlich kräftig auf das Präparat gedrückt und das Ganze einige Augenblicke erwärmt. Dann treten die Sichelkeime aus den zerquetschten Drüsenteilen aus und können leicht aufgefunden werden.

Das Verfahren hat außerdem den Vorzug der Schnelligkeit und kann auch noch mit Erfolg angewendet werden, wenn die zu untersuchende Mücke schon 24—36 Stunden tot und etwas eingetrocknet oder angefault ist. Denn so lange bleiben zwar die Sichelkeime lebendig, die Speicheldrüsen aber lassen sich nicht mehr aus dem bereits veränderten Geweben herauspräparieren. Ein ebenfalls empfohlenes Verfahren: die Sichelkeime durch Druck auf den Kopf zu entleeren, ist unzuverlässig, weil man auf diese Art nur diejenigen Sichelkeime erhält, die gerade in dem Hauptausführungsgang der Speicheldrüse und im Stachel liegen.

Will man sich frische Präparate von infizierten Speicheldrüsen aufheben, so verfährt man wie auf Seite 826 angegeben. Die Sichelkeime verlieren aber auf Glycerinzusatz ihre scharfen Linien, schrumpfen und zerfallen in kurzer Zeit (vergl. Atlas, Tafel IV, Fig. 125).

Eysell[1a] präpariert die Speicheldrüsen folgendermaßen heraus. Nachdem er den Hals durch Zusammendrücken des Thorax mit einer Nadel genügend hat hervortreten lassen, wird durch einen Schnitt, der entsprechend dem Pfeil *B* zu führen ist, der vorderste Teil der Brust einschließlich Hals und Kopf vom Rumpfe getrennt. »Jetzt zieht man von dem Punkte *g* und *f* aus das Bruststück bis zu seinem Ansatze am Kopfe auseinander, fixiert diesen dann durch eine im Punkte *h* eingestochene Nadel und streicht mit der zweiten Nadel die am Boden der Mundhöhle (Hypopharynx) hängenden Giftdrüsen ab.«

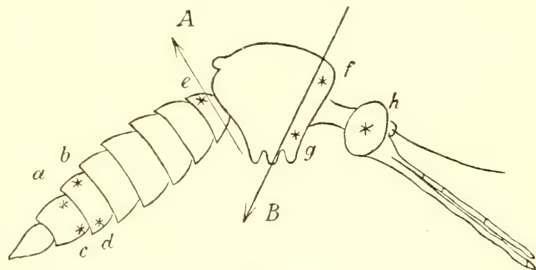


Fig. 72. (Nach Eysell.)

Um gute Schnitte von in Alkohol konservierten Stechmücken zu erhalten, eröffnet Eysell, ehe er die Tiere in Celloïdin einbettet, alle drei Körperhöhlen, damit die Celloïdinmasse, für welche die Chitinhülle der

Mücken undurchdringlich ist, eindringen kann. Dabei verfährt er wie folgt. Die der Beine und Flügel beraubte Mücke wird zwischen ein Stück feinsten Korkes und ein Stück Sonnenblumenmark geklemmt. Da der Kork weniger nachgiebig als das Sonnenblumenmark ist, so wird der Mückenleib mehr in das Sonnenblumenmark hineingequetscht und es entstehen Lagerverhältnisse wie auf Figur 73. Die durchschneidende alkoholbefeuchtete Messerklinge schneidet je blos eine Kalotte vom

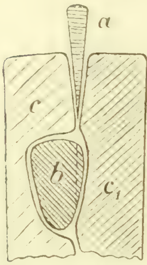


Fig. 73. (Nach Eysell.) *a* Messerklinge, *b* Mückenleib im Durchschnitt. *c* Sonnenblumenmark. c^1 Kork.

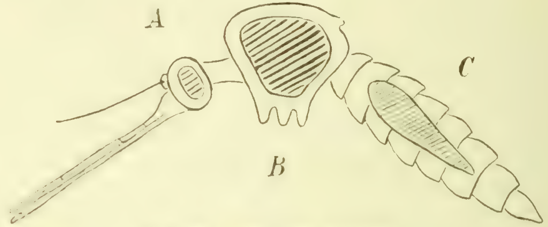


Fig. 74. (Nach Eysell.)

Kopf, Thorax und Abdomen weg. Die Mücke sieht dann aus wie in Figur 74. Die Halseingeweide sind natürlich ganz unberührt und auch der Magendarmkanal wird in den meisten Fällen nicht getroffen sein. Nun gelingt es unschwer, die Tiere mit Celloïdinlösung zu durchtränken.

Litteratur.

[1a] Eysell, Wie weist man Haemospor. im Culicidlb. nach? Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., 1902, S. 160. — [1] Giemsa, Färbemethoden für Malariaparas. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, 1902, S. 429. — [2] Koch, Ueber die Entwicklung der Malariaparasiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1899, Bd. 32. — [3] Leishmann, The Applicat. of Romanowskys Stain in Malaria. Brit. Med. Journ., 1901, pag. 635. — [5] Maurer, Die Tüpfel. d. Wirtszelle d. Tertianpar. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 28, 1900, S. 115. — [6] Nocht, Zur Färb. d. Malariaparasiten. Ebd., Bd. 25, 1899, S. 769. — [7] Panse, Chromatinfärbung. Ebd., Bd. 30, 1901, S. 804. — [8] Rees, Malaria its Parasitology ect., The Practitioner. Spec. Mal. Numb., March 1901. — [9] Reuter, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, S. 249. — [10] Ruge, Ein Beitrag zur Chromatinfärbung. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 33, S. 178. — [11] Ders., Einführung in das Studium der Malariakrankheiten. 1901. — [12] Stephens & Christophers, Rep. to the Mal. Com. 1900, III. Series, pag. 6. — [13] Wright, The Journ. of Medic. Research. Vol. VII, Nr. 1, 1902. — [14] Ziemann, Ueber Malaria und andere Blutparasiten, 1898.

XI. Anhang.

Blutparasiten, die vermutlich zu den Hämosporidien gehören.

Im vorhergehenden sind die menschlichen Malariaparasiten und die Parasiten der Vogelmalaria abgehandelt worden. Auf Seite 734 sind die wichtigsten Momente der Entwicklung und Fortpflanzung, wodurch sie als Hämosporidien gekennzeichnet werden, in gedrängter Kürze gegeben worden. Es würde sich also jetzt darum handeln, zu untersuchen, welche von den sonst noch bekannten Blutschmarotzern ihnen nahestehen oder zu ihnen zu rechnen wären.

Dies festzustellen ist aber zum Teil noch unmöglich, weil von den in Rede stehenden Blutparasiten noch zu wenig bekannt ist. Nur bei

einzelnen von ihnen kann man ihre Zugehörigkeit zu den Hämosporidien annehmen. Mit einiger Sicherheit kann indessen soviel gesagt werden, dass nach dem Stande unserer jetzigen Kenntnisse die seiner Zeit mit vieler Mühe von CELLI & SANFELICE,[1] DANILEWSKI,[2] GRASSI & FELETTI[4], KRUSE[7], LABBÉ[8]*) und WASIELEWSKI[12] aufgestellte Systematik von Hämogregarinen, Acystosporidien u. s. w. zwar nicht mehr haltbar ist, dass aber zur Zeit ein neues System noch nicht aufgestellt werden kann.

Ich behalte daher den von MINGAZZINI[10] eingeführten und von KRUSE, LÜHE[9], SCHAUDINN[11] und DOFLEIN[3] übernommenen Gruppennamen »Hämosporidia« für die nunmehr zu besprechenden Parasiten bei. Um weiterhin wenigstens eine Art von Einteilung für diese fraglichen Hämosporidien zu haben, will ich mich an die Thatsache halten, dass die echten Hämosporidien, zu denen ich die Malariaparasiten des Menschen, das Proteosoma und das Halteridium rechne, Pigment bilden. Ein Teil der fraglichen Hämosporidien bildet gleichfalls Pigment, der weitaus größte Teil aber nicht. Ich werde also die noch zu besprechenden Hämosporidien in solche mit Pigmentbildung und in solche ohne Pigmentbildung einteilen. Eine weitere Einteilung ist aber bei der Lückenhaftigkeit und Vieldeutigkeit des vorliegenden Materials unmöglich und zwecklos. Es lässt sich daher nicht vermeiden, dass die nachfolgende Besprechung zu einer Reihe von lose aneinander gereihten Einzeldarstellungen wird, der der innere Zusammenhang zum Teil vollständig fehlt.

A. **Zu den pigmentbildenden Hämosporidien** würden der von R. KOCH bei ostafrikanischen Affen entdeckte und von KOSSEL[6] beschriebene Parasit und der von KOLLE[5] bei Rindern in Südafrika gefundene Parasit zu stellen sein. Von diesen beiden Parasiten sind nur Bruchstücke der Schizogonie bekannt.

1. Der bei Affen gefundene Parasit. Dieser Parasit wurde von R. KOCH bei Affen der ostafrikanischen Küste entdeckt und ZUPITZA stellte fest, dass er auch noch in der Umgebung des Viktoria Nyanza vorkommt. Infiziert waren hauptsächlich Meerkatzen, seltener Hundsaffen. Nach KOSSELS[6] Beschreibung hat dieser Affenparasit große Aehnlichkeit mit dem menschlichen Tertianparasiten.

Es wurden auf den roten Blutkörperchen Entwicklungstufen gefunden, die den großen und kleinen Tertianringen sehr ähnlich sehen, doch waren diese Formen seltener. Viel häufiger waren jene Gebilde, die wir bei den Malariaparasiten als Gameten kennen gelernt haben: runde freie Parasiten von Blutkörperchengröße (vergl. farbige Tafel Fig. 26 u. 27), deren Pigment über den ganzen Körper zerstreut ist und deren Plasma sich bei dem einen Teil sehr kräftig, bei dem anderen Teil hingegen nur sehr blass färbte. Auch hier zeichneten sich die Parasiten mit blassgefärbten Plasma durch einen bedeutenden Gehalt von Chromatin aus (vergl. farbige Tafel Fig. 27), während die Parasiten mit starkgefärbtem Plasma nur ein einzelnes großes Chromatinkorn aufwiesen, das ebenso wie bei den Malariaparasiten in einem kleinen Segmentausausschnitt an der Peripherie des Parasiten gelegen war. Die infizierten roten Blutkörperchen blieben unverändert. Dagegen gelang es nie, weder im Blut noch auch in inneren Organen Teilungsformen (Sporulationsformen) aufzufinden.

---

*) LABBÉ rechnet die Malariaparasiten noch zu den Gymnosporidien und wendet den Namen Hämosporidien nur für die Blutschmarotzer der Kaltblütler an. KRUSE fasste bereits alle Blutschmarotzer unter dem Gruppennamen Hämosporidien zusammen.

Im frischen Präparat konnte zwar die Bildung von Mikrogameten (Geißeln), aber kein Befruchtungsvorgang beobachtet werden. Krankheitserscheinungen wurden bei den infizierten Affen nie beobachtet. Doch ließ sich in der Milz reichlich Pigment nachweisen. Aus der obenstehenden Schilderung geht hervor, dass zwischen diesem Affenparasiten und dem Tertianparasiten eine so weitgehende Uebereinstimmung besteht, dass wir mit ziemlicher Sicherheit sagen können, dass wir in diesem Affenparasiten einen Parasiten vor uns haben, der etwa dem Halteridium entspricht.

2. Der bei Rindern gefundene Parasit. W. Kolle[5] beobachtete in Südafrika eine Blutkrankheit des Rindviehs, die nicht Rinderpest oder Texasfieber war, der aber die Tiere auch erlagen. Sie starben zu 50 % an einem remittierenden Fieber, ohne an Hämoglobinurie gelitten zu haben. Im Blute dieser Tiere fand sich nun ein Parasit, der die roten Blutkörperchen mehr oder weniger ausfüllte und amöboïde Beweglichkeit zeigte. Nur selten war einmal ein Blutkörperchen doppelt infiziert. Besonders bemerkenswert ist, dass die von den Parasiten befallenen Blutkörperchen aufquollen, wie dies auch bei Blutkörperchen der Fall ist, die von den Tertianparasiten befallen sind. Außer den endoglobulär gelegenen Parasiten fanden sich auch freie Formen. Alle größeren Parasiten waren von Vakuolen durchsetzt. Die endoglobulären Parasiten färbten sich intensiv mit Methylenblau, während die freien Formen das Methylenblau sehr viel schwächer annahmen (vergl. farbige Tafel Fig. 30), so dass man geneigt sein kann, diese freien Formen als Gameten anzusprechen. Es wurden auch pigmentführende rote Blutzellen (wohl Parasiten) gefunden.

Die Stellung dieses Parasiten ist schwer zu bestimmen, weil die von Dr. Turner in Kimberley seiner Zeit angefertigten Zeichnungen zu wenig detailliert sind, als dass man Schlüsse auf die Art des Parasiten ziehen könnte.

B. **Hämosporidien ohne Pigmentbildung.** Am eingehendsten sind bis jetzt die Blutschmarotzer des Frosches beschrieben worden. Als infiziert erwiesen sich Rana esculenta und Hyla viridis. Die Parasiten wurden in allen europäischen Kulturländern gefunden. Man unterscheidet bis jetzt 2 Arten: nämlich die Drepanidien, die wurmförmige Gestalt haben und das Dactylosoma splendens Labbé (Laverania ranarum Grassi & Feletti), das in seiner Entwicklung mehr an das Proteosoma erinnert. Die Drepanidien (Gaules Würmchen, Drepanidium ranarum Lankester, Drepanidium princeps Labbé, Danilewskya Grassei, Lankesterella ranarum Lank) werden als wurmartige 10—16 μ große Gebilde beschrieben, die teils in den roten Blutkörperchen, teils frei im Serum, teils — dies aber seltener — in den weißen Blutkörperchen des Frosches angetroffen werden. Sie sind hyaline Gebilde, mit einer oder zwei Vakuolen und einem mehr oder weniger deutlichen Kern. Sie besitzen eine lebhafte Beweglichkeit, drängen die roten Blutkörperchen auseinander, durchbohren sie oder stoßen sie zur Seite. Sie sollen aus kleinen 3—4 μ großen amöboïden Keimen entstehen, die sich bei ihrem Wachstum in die Länge ziehen, nach erfolgter Reife die roten Blutkörperchen verlassen, eine Zeit lang frei im Serum leben, eine Art von Konjugation ausführen (Labbé), dann sich wieder in ein rotes Blutkörperchen einbohren und dort encystieren. Dabei drängen sie den Blutkörperchenkern beiseite und das befallene Blutkörperchen wird zerstört. Die Cyste wächst, füllt das Blutkörperchen vollständig aus, bläht es auf und zerfällt schließlich entweder in 5—15 Makrosporozoïten*), die etwa 5—8 μ groß sind oder in etwa 50 Mikrosporozoïten

* Ueber eine etwaige unterschiedliche Bedeutung zwischen den Makro- und Mikrosporozoïten ist noch gar nichts bekannt.

von einer Größe, die zwischen 3 und 5 μ schwankt (LABBÉ). Diese Keime sollen dann von neuem in die roten Blutkörperchen eindringen und den eben

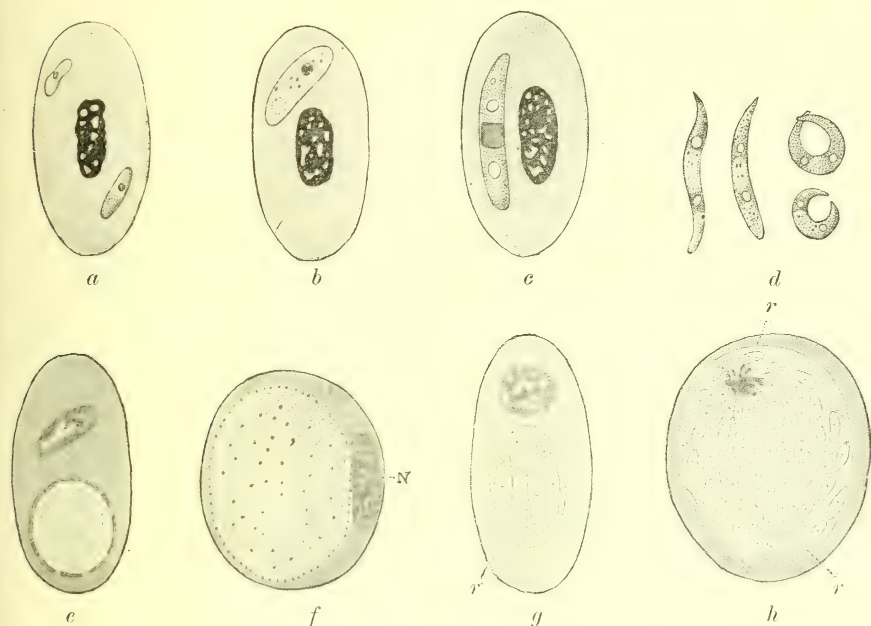


Fig. 75. *a—c* rote Blutkörperchen des Frosches, infiziert mit Drepanidium princeps; *d* freie erwachsene Parasiten in Bewegung; *e—h* Keimbildung bei Drepanidium princeps; *e* Beginn der Cystenbildung durch Abrundung in einem roten Blutkörperchen; *f* große Cyste in der Niere, enthält chromatoïde und plastische Granula; *g* Cyste mit 5 großen Keimen (Makrosporozoïten), und einem Restkörper (*r*); *h* Cyste mit Mikrosporozoïten und 2 Restkörpern (*r*). Nach LABBÉ aus V. WASIELEWSKI.

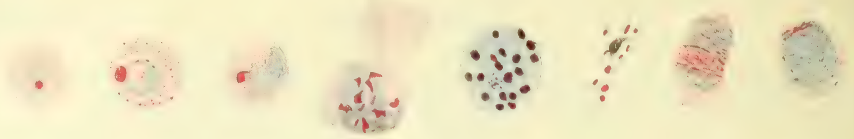
beschriebenen Kreislauf wiederholen. Die Parasiten ließen sich durch Blutüberimpfung von Tier zu Tier übertragen.

LABBÉ unterschied ein Drepanidium princeps und monilis. Vom Drepanidium avium als einem unbestimmbaren Individuum will ich nicht weiter reden. Fernerhin beschrieb er noch bei Fröschen, Eidechsen und der Cistudo europaea große Drepanidienformen — 25—28 μ —, die er als Gattung unter dem Namen Danilewskya zusammenfasste. KRUSE & ZIEMANN erkennen diese Scheidung zwischen Drepanidium und Danilewskya nicht an, sondern erklären beide für verschiedene große Individuen derselben Art.



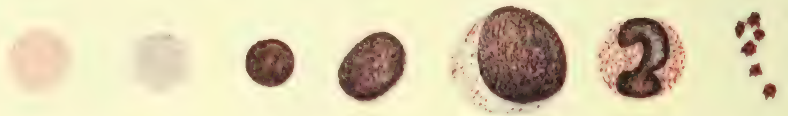
Fig. 76. Danilewskya lacazei. *a* junge Infektion; *b* und *c* erwachsene Parasiten. Nach LABBÉ aus V. WASIELEWSKI.

Während die »Würmchen« (Drepanidien) also sowohl innerhalb wie außerhalb der roten Blutkörperchen vorkommen, entwickelt sich das Dactylosoma splendens LABBÉ nur innerhalb der roten Blutkörperchen. Es erscheint in seiner Jugend ebenfalls als kleines, längliches, hyalines Gebilde von etwa 3 μ

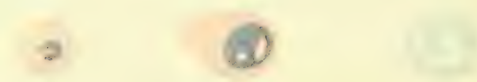

1 2 3 4 5 6 7 8


9 10 11 12


13 14 15 16


17 18 19 20 21 22 23


24 25 26 27


28 29 30


31 32 33 34


35 36 37 38 39 40

41 42 43 44

49 45 46 47 48

Tafelerklärung.

Alle Figuren — mit Ausnahme der Nr. 16, 28—30 — sind nach *Romanowsky*-Präparaten angefertigt.

1—8. Entwicklungsgang des Tertianparasiten. 1—6 Schizonten, 2 Tüpfelung nach *Ruge*, 7 Mikrogametocyt, 8 Makrogamet. (4 und 5 nach *Ziemann*, die übrigen Figuren nach *Ruge*).

9—12. Entwicklungsgang der ungeschlechtlichen Form des Quartanparasiten. (Nach *Ziemann*.)

13 u. 14. Tropenfieberparasit (Schizonten). (Nach *Ziemann*.)

15. » Halbmond (Gamet). (Nach *Ziemann*.)

16. Zwei Tertianparasiten mit *Schüffners* Tüpfelung.

17. Orthochromatisch gefärbtes rotes Blutkörperchen.

18. Polychromatisch » » »

19. Kleiner Lymphocyt.

20. Großer »

21. Großer mononukleärer Leukocyt.

22. Eosinophile Zelle.

(17.—22. Nach *Ruge*.)

23. Blutplättchen.

24—27. Blutparasiten bei Affen. (Nach *Kossel*.) 26 Makrogamet, 27 Mikrogametocyt.

28—30. Blutparasiten gefunden bei südafrikanischem Rindvieh. (Nach *Kolle*.)

31—34. Entwicklungsgang der ungeschlechtlichen Form des Proteosoma (Schizonten). (Nach *Ziemann*.)

35—40. Entwicklungsgang der geschlechtlichen Form des Halteridium (Gameten). 39 Mikrogametocyt, 40 Makrogamet. (Nach *Ziemann*.)

41—44. Entwicklung des Froschblutparasiten (Daktylosoma). (Nach *Ziemann*.)

45—49. Blutparasit bei Athene noctua von *Ziemann* gefunden. 48 und 49 freie Formen.

Länge, rundet sich während seines Wachstums aber allmähli h ab, nimmt schließlich Rosettenform an und zerfällt in 8—12 ovale oder runde junge Parasiten. Das befallene rote Blutkörperchen wird nicht verändert. Es wird weder der Kern verdrängt, noch das Hämoglobin des Blutkörperchens aufgesogen. Bei der Färbung nach ROMANOWSKY zeigt das Daktylosoma einen deutlichen Chromatinkern, der sich im Laufe des Wachstums in ähnlicher Weise teilt, wie wir es beim Proteosoma gesehen haben (vergl. farbige Tafel Fig. 41—44).

Das sind in großen Zügen die bekannten Thatsachen. Wie haben wir sie nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse zu deuten? Es liegen da zwei Möglichkeiten vor. Entweder haben wir es mit zwei verschiedenen Parasiten zu thun und dann würde das Drepanidium die



Fig. 77. Dactylosoma splendens aus dem Blut des Frosches. *a* amöboïde Keime in einem roten Blutkörperchen; *b* Parasiten mit netzförmiger Protoplasmastruktur; *c* erwachsene Parasiten, der untere zeigt die Handschuhfingerform; *d* unregelmäßig geformter Parasit mit lappigen Fortsätzen und glänzenden Körnchen im Plasma; *e* abgerundeter Parasit; *f* Gymnospore, bestehend aus 8 Keimen, welche an einem Restkörper haften; *g* fächerförmig auf dem Restkörper aufsitzende Keime. Nach LABBÉ aus V. WASIELEWSKI.

Sporogonie eines Hämosporidium darstellen und das Daktylosoma die Schizogonie eines anderen. Es wäre allerdings auch möglich, dass Daktylosoma und Drepanidium ein Parasit wären, der sowohl seine Schizogonie als auch seine Sporogonie in ein und demselben Wirt vollzieht. Ein derartiger Vorgang ist bis jetzt zwar noch nicht beobachtet worden, kann aber deshalb nicht von vornherein von der Hand gewiesen werden.

So viel ist jedenfalls sicher, dass die Entwicklung des Daktylosoma eine Schizogonie vorstellt. Dann müssen aber auch Gameten gebildet werden. Der einzige, der Formen im Froschblut beschrieben hat, die als Gameten gedeutet werden können, ist ZIEMANN[13]. Er fand bei seinen Untersuchungen über die Froschparasiten längsovale Gebilde frei im Serum, deren Chromatin staubförmig zerfallen und über den ganzen Körper zerstreut war. Diese Beschreibung lässt an männliche Gameten

denken. Es wäre also möglich, dass die von LABBÉ beschriebene Kopulation thatsächlich stattfindet und dass dann aus ihr die »Blutwürmchen«, die dann als Ookineten anzusehen wären, entständen und diese sich dann in der von LABBÉ angegebenen Art und Weise weiterentwickelten.

Diese Frage kann nur durch weitere Untersuchungen entschieden werden.

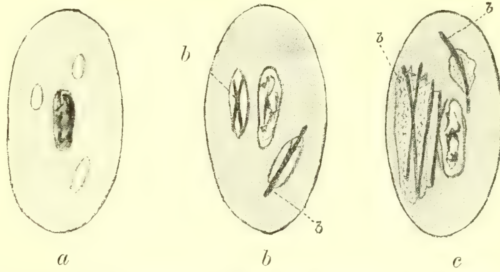


Fig. 78. Cytamoeba bacterifera aus dem Blute des Frosches. *a* 3 Keime in einem Blutkörperchen; *b* in 2 heranwachsenden Parasiten sind Bakterien (*b*) enthalten; *c* größere Amöboïdformen mit Bakterien. Nach LABBÉ aus v. WASIELEWSKI.

2. Cytamoeba bacterifera Labbé. Dieser zweifelhafte Schmarotzer ist von LABBÉ als ein amöbenartiges, innerhalb der roten Blutkörperchen des Frosches liegendes Gebilde beschrieben worden, das Bakterien in seinem Inneren enthalten soll. Es ist auch von KRUSE beobachtet worden, der die angeblichen Bakterien in

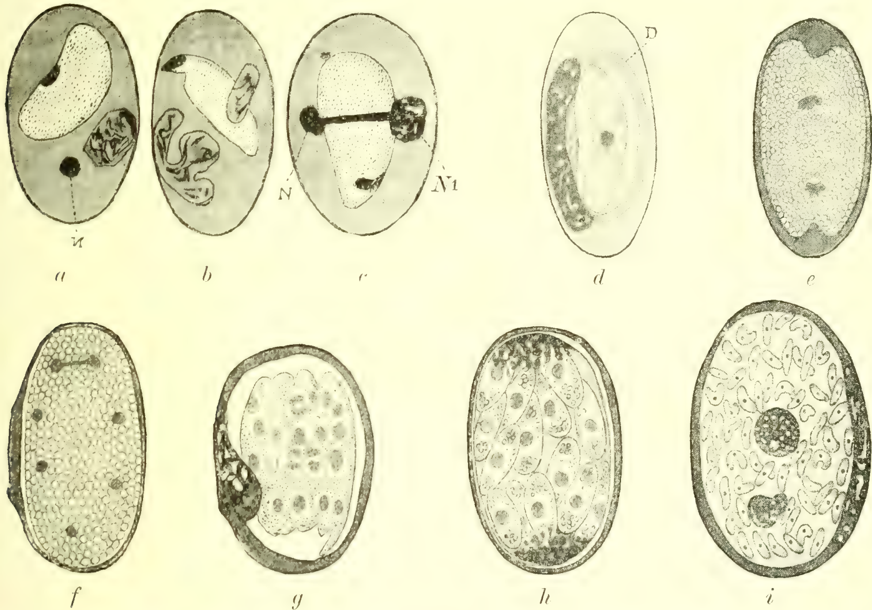


Fig. 79. Infektion der roten Blutkörperchen einer Eidechse durch Karyolysus lacertarum. *a*—*c* in den hypertrophischen Wirtszellen ist der Kern gespalten; die Kerntheile *N* und *N*1 atrophieren zum Teil; *d* Kern des Blutkörperchens verlängert und an die Wand gedrückt; bei *D* granulöse Degeneration des Stromas; *e*—*i* Keimbildung bei Karyolysus; *e* mitotische Teilung des Kernes; *f* zahlreiche oberflächliche Tochterkerne; *g* Beginn der Keimbildung um die Kerne; *h* Cyste mit Makrosporozoïten und 2 Restkörper an den Polen; *i* Cyste mit Mikrosporozoïten und 2 Restkörpern. Nach LABBÉ aus v. WASIELEWSKI.

lebhafter Bewegung sah. ZIEMANN [13] glaubt, dass es sich nicht um eine Amöbe handelt, sondern um eine Blutkörperchenvakuole, in der sich Bakterien an-

gesiedelt haben. Ueber die Stellung dieser äusserst fraglichen Form ist zur Zeit ebensowenig auszusagen wie über

3. Karyolysus, der von Danilewsky, Pfeiffer, Celli & Sanfelice sowie Labbé bei Eidechsen und Schildkröten beschrieben worden ist. Nach den Berichten dieser Autoren entwickelt sich der Parasit innerhalb der roten Blutkörperchen dieser Tiere. Er erscheint zuerst in Gestalt eines langgestreckten Keimes von 3–8 μ Länge und wächst allmählich zu einem Würmchen ähnlich dem großen Drepanidium aus. Während seines Wachstums zerstört oder drängt er den Kern des befallenen Blutkörperchens beiseite. Das Hämoglobin des infizierten Blutkörperchens wird aufgezehrt. Der erwachsene 10—14 μ große würmchenähnliche Parasit soll sich schließlich encystieren. In den Cysten, die sich innerhalb des roten Blutkörperchens entwickeln, entstehen dann entweder 4–20 Makro- oder gegen 50 Mikrosporozoïten. Die Cysten platzen, die Sporozoïten treten aus und infizieren die Blutkörperchen von neuem.

Von diesen Parasiten gilt in entsprechender Weise dasselbe was über Drepanidien und Daktylosoma gesagt worden ist.

C. **Ein Blutschmarotzer, dessen Stellung noch vollkommen unklar ist**, ist der von Ziemann[13] beschriebene Parasit, der in den weißen Blutkörperchen von Athene noctua schmarotzt. Die von Ziemann beobachteten Infektionen waren recht intensiv und doch zeigten die befallenen Tiere keine Krankheitserscheinungen. Der Parasit selbst wurde sowohl innerhalb der weißen Blutkörperchen als auch frei beobachtet. Die beigegebenen Figuren veranschaulichen am besten seine Entwicklung (vergl. farbige Tafel Fig. 45—49). Während seines Wachstums drängte er den Kern an die Zellwand. Der Parasit selbst zeigte in Präparaten, die nach Romanowsky gefärbt waren, deutlich Chromatin. Das Chromatin der freien Formen zeichnete sich durch seine feine staubförmige Beschaffenheit aus. Ziemann konnte ferner zwar die Bildung von Geißeln (Mikrogameten) aber nie Teilungsformen beobachten und er schloss aus diesem Umstand und der Thatsache, dass die befallenen Vögel keine Krankheitserscheinungen zeigten, dass sich der Parasit überhaupt nicht innerhalb der Athene noctua vermehrte. Ueber Pigmentbildung wird nichts mitgeteilt.

Litteratur.

[1] Celli & Sanfelice, Fortschr. d. Med., 1891. — [2] Danilewsky, Parasitolg. comp. du sang, 1889. — [3] Doflein, Die Protozoen, 1901. — [4] Grassi & Feletti, Atti Accad. Gioen. sc. natur. Catania, 1892/93. cit. nach Kruse. — [5] Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1898, Bd. 27, S. 45. — [6] Kossel, ebd., 1899, Bd. 32, S. 25. — [7] Kruse & Flügge, Die Mikroorganismen, 2. Bd., 1896, S. 652. — [8] Labbé, Das Tierreich u. s. w. 5. Lieferung, Sporozoa, 1899. — [9] Lühe, Ergebn. d. neuer. Sporoz.forsch., 1900. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1900, Bd. 27. — [10] Mingazzini, Bollet. Soc. Natur. Napoli 1890, cit. nach Kruse. — [11] Schaudinn, Der Generationswechsel d. Coccid. u. Hämosp. Zoolog. Centralbl., Bd. 6, Nr. 22, 1899. — [12] v. Wasielewski, Sporozoenkunde, 1896. — [13] Ziemann, Ueb. Malaria- u. and. Blutparasit., 1898.

XIII.*)

Die Hämoglobinurie der Rinder

(Weiderot, Rotnetze, Schwarzwasser, Maiseuche, Blutharnen, Waldkrankheit, Texas fever, Tick fever, Blackwater, Redwater, Mal de brou, Malaria des bovidés, Tristeza, Malaria bovina, Piscia sangue).

Von

Professor Dr. H. Kossel,

Regierungsrat am Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin.

Mit 1 Farbentafel nach Aquarellen von Dr. C. Schilling und Mikrophotogrammen.

Historisches.

Die Krankheit lenkte zum ersten Male um die Mitte des vorigen Jahrhunderts in Amerika die Aufmerksamkeit weiterer Kreise auf sich, als sie, durch aus Texas kommendes Vieh in Indiana und Illinois eingeschleppt, große Verheerungen unter den Viehbeständen dieser Staaten anrichtete und als aus dem Westen eingeführtes Schlachtvieh in New-York unter bis dahin unbekannten Erscheinungen einging.

Eine Kommission[39], welche vom Staate New-York beauftragt wurde, die Seuche zu erforschen, beschrieb als die hauptsächlichsten Symptome das Auftreten von Fieber, Steigerung der Pulsfrequenz, große Mattigkeit, Muskelzuckungen, verminderte Milchabsonderung, Appetitmangel, anfangs Verstopfung, dann Durchfall mit Drang zur Urinabsonderung, Ausscheidung eines roten oder dunkelbraunen Harnes und ikterische Färbung der Schleimhäute. Auch die anatomischen Veränderungen, welche sich bei den verendeten Tieren finden, wurden in zutreffender Weise geschildert und die Abnahme in der Zahl der roten Blutkörperchen betont. Etwa 50% der befallenen Tiere sollten angeblich der Krankheit zum Opfer fallen, doch wurde betont, dass die Sterblichkeit geringer bei Texas-Vieh als

---

*) Anmerkung der Herausgeber. Es war bei Aufstellung eines einheitlichen Planes zur Verteilung des Stoffes von den Herausgebern vorgesehen, die zur Klasse der Protozoën gehörigen Parasiten der menschlichen Malaria (incl. Hämosporidien) und der Hämoglobinurie der Rinder in das Kapitel: »Protozoën« an der richtigen Stelle einzufügen. Es ist allerdings notwendig geworden, um eine allzu große Verzögerung in der Herausgabe des Werkes zu vermeiden, die Kapitel über Malaria und Hämoglobinurie (XII. und XIII.) aus dem natürlichen Zusammenhange mit den Protozoën herauszunehmen und, wie geschehen, vorauszuschicken, weil leider Herr Stabsarzt Dr. von Wasielewski bis jetzt verhindert war, seinen Beitrag zur Drucklegung fertigzustellen.

bei dem Vieh aus den Nordstaaten zu sein pflegte. Die Ansteckung sollte von dem kranken Vieh und dessen Ausscheidungen ausgehen und sogar dann eintreten können, wenn gesundes Vieh über eine Weide getrieben wurde, auf der kranke Tiere geweidet hatten.

Die Erforschung der Ursache der Krankheit wurde in den beiden folgenden Dezennien fortgesetzt, zunächst mit wenig Glück. Zwar fanden Stiles, Hallier, Salmon, Detmers, Billings, Paquin in dem Blute kranker Tiere verschiedene Mikroorganismen, die von ihnen mit der Krankheit in Verbindung gebracht wurden. Doch stellte sich später heraus, dass keine der gefundenen Bakterienarten als Erreger der Seuche zu betrachten war.

Unterdessen war die Krankheit auch in anderen Ländern und Erdteilen beobachtet worden, so in den siebziger Jahren in der Kapkolonie, wo sie mit dem Namen redwater bezeichnet wurde und unter ganz ähnlichen Erscheinungen und Bedingungen auftrat, wie auf dem amerikanischen Kontinent. Hier wie dort war ihr Vorkommen an bestimmte Gegenden gebunden.

Auch in Europa war die Krankheit nicht unbekannt. Schon um die Mitte des 19. Jahrhunderts war sie im Kaukasus, sowie in Frankreich von einer Reihe von Tierärzten beobachtet worden. In Deutschland kam sie gleichfalls vor[10, 53] und wurde meist auf den Genuss gewisser Pflanzen zurückgeführt, ebenso in Dänemark. Die Schilderungen, welche sich in den Arbeiten der Tierärzte der genannten Länder und in tierärztlichen Lehrbüchern finden, stimmen bezüglich der krankhaften Erscheinungen in wesentlichen Punkten mit den Angaben der Amerikaner überein.

1888 unterzog Babes[1–4] die von ihm als seuchenhafte Hämoglobinurie der Rinder bezeichnete Krankheit in Rumänien einer genaueren Untersuchung. Babes beschrieb die anatomischen Veränderungen und teilte mit, dass er in den roten Blutkörperchen verschiedener Organe gefallener Tiere eigenartige mit Methylenblau färbbare Körperchen gesehen habe, welche die Form von Diplokokken hatten und sich auf künstlichen Nährböden nur schwer züchten ließen. Nach Babes sollten sie mit dem Wasser infizierter Brunnen in den Rinderorganismus eindringen. Später (1890) teilte er mit, dass Kulturen der Mikroorganismen imstande seien, beim Kaninchen die Krankheit zu erzeugen. Die Mikroorganismen unterschieden sich von den Bakterien, noch mehr jedoch von den zu den Protozoën gehörenden Blutparasiten, so dass Babes ihnen eine Stellung zwischen Bakterien und Protozoën anwies.

Erst den amerikanischen Forschern Th. Smith & Kilborne[46] gelang es den Schleier zu heben, der die Ursache der Krankheit verhüllte.

Um dieselbe Zeit wie Babes und wie einige der oben genannten amerikanischen Forscher beschäftigte sich Th. Smith[45] in Washington mit der Untersuchung des Texasfiebers. Er konnte zunächst feststellen, dass alle bisherigen Angaben über das Vorkommen von Mikroorganismen, die sich auf künstlichen Nährböden züchten lassen sollten, nur nebensächliche Bedeutung hatten, da er das Blut kranker Tiere völlig bakterienfrei fand. Dagegen erkannte er als erster die Natur der in den Blutkörperchen vorkommenden Gebilde, die der rumänische Forscher wohl zweifellos auch gesehen aber nicht richtig gedeutet hatte. Zusammen mit dem Tierarzte Kilborne klärte Smith die Aetiologie und die Uebertragungsweise des Texasfiebers auf; ihre gemeinschaftlichen Untersuchungen gaben ein so erschöpfendes Bild der amerikanischen

Krankheit und ihrer Erreger, dass von späteren Forschern nur wenig Neues ihren Entdeckungen hinzugefügt worden ist.

Smith & Kilborne[46] beschreiben als den Erreger des Texasfiebers pigmentlose, amöboïd bewegliche Parasiten, welche in die roten Blutkörperchen eindringen. Sie erscheinen unter verschiedenen Formen; entweder sind sie unregelmäßig rundlich und liegen einzeln oder es sind zwei Körperchen von birnförmiger Gestalt, die durch eine feine Linie verbunden erscheinen. Wegen des birnförmigen Aussehens und des paarweisen Zusammenliegens nannten Smith & Kilborne den Parasiten Pyrosoma bigeminum*) und wiesen ihm eine Stellung neben den bis dahin bekannten zu den Protozoën gehörenden Gattungen von Blutparasiten (Hämosporidien) an. Sie zeigten ferner noch, dass bei der Erzeugung der Krankheit eine Zecke (Boophilus bovis) beteiligt ist, welche den Blutparasiten gewissermaßen als Zwischenwirt dient. Zecken, welche mit dem Blut kranker Tiere die Parasiten aufgenommen haben, vererben dieselben auf ihre Nachkommen, die dadurch ihrerseits die Fähigkeit erlangen, gesunde Rinder durch ihren Biss zu infizieren.

1893 besprach Starcovici[47] auf Grund der Forschungen von Babes und Smith & Kilborne die Frage, ob die in Texas und in den Donauniederungen beobachteten Krankheiten als identisch anzusehen seien. Er verneinte dies auf Grund einiger unbedeutender Abweichungen in Bezug auf die Verbreitungsart, die pathologische Anatomie und das Verhalten der Parasiten und stellte neben dem Pyrosoma bigeminum (Smith) eine von diesem getrennte Parasitenart als Babesia bovis (Babes) auf.

1894 beschrieben A. Krogius & O. von Hellens[22] eine in Finnland unter dem Rindvieh seuchenhaft auftretende Hämoglobinurie, bei welcher sie gleichfalls in den roten Blutkörperchen Parasiten fanden, welche sie als Erreger der Krankheit betrachteten und für identisch mit den von Babes und von Smith beschriebenen hielten. Auch in Finnland verlief die Krankheit im wesentlichen unter denselben Erscheinungen wie in Texas.

In dem gleichen Jahre konnten Weisser & Maassen[49] die Texasfieberparasiten nachweisen bei einem Rinde, das einem in Hamburg aus Nordamerika eingetroffenen Viehtransport angehörte und an Hämoglobinurie erkrankt war.

Nunmehr häuften sich die Angaben von übereinstimmenden Befunden bei der Hämoglobinurie der Rinder. 1895 fanden Loi & Sanfelice[42] in den roten Blutkörperchen von an Hämatinurie leidendem Rindvieh in Sardinien runde oder etwas längliche zu zweien in Form einer 8 oder birnförmig angeordnete färbbare aber nicht züchtbare Körperchen, die sie als protozoënartig bezeichnen und mit den amerikanischen, rumänischen und finnländischen Parasiten identifizieren.

1896 wurde in Queensland die dort unter dem Namen tick fever bekannte Krankheit durch Hunt & Collins[16a] studiert und festgestellt, dass als Erreger derselben mit den Pyrosomen Smiths identische Blutparasiten zu betrachten sind, sowie dass eine mit dem amerikanischen Boophilus bovis identische Zecke die Uebertragung von Tier zu Tier vermittelt.

1897 beschrieben Celli & Santori[5] ein Rindermalaria unter dem Vieh in der römischen Kampagna und bildeten die von ihnen in den roten Blutkörperchen gefundenen Mikroorganismen ab. Auch sie

*) Weil die Namen Pyrosoma und Apiosoma bereits vergeben sind, wird der Parasit in der zoologischen Litteratur als Piroplasma bezeichnet.

halten die in den verschiedenen Ländern vorkommenden Krankheiten für identisch.

In demselben Jahre teilte R. Koch[19] mit, dass er gelegentlich seiner Rinderpeststudien in der Kapkolonie die Parasiten des Texasfiebers bei dortigen Rindern gefunden habe. 1898 folgten seine Untersuchungen über das Texasfieber in Ostafrika, bei dem er die gleichen Parasiten feststellte. Er bestätigte durch Versuche an Rindern die Angaben von Smith & Kilborne, dass die von infizierten Zecken abstammenden Larven imstande sind, bei den von ihnen befallenen Tieren Texasfieber zu erzeugen. In dem gleichen Jahre stellte Ziemann[51] das Vorkommen der Parasiten bei dem Blutpissen der Rinder in der Lombardei fest. Ferner erkannte 1898 eine zum Studium der Tristeza des Rindviehs in Uruguay ernannte Kommission diese Krankheit durch den Nachweis der Parasiten als Texasfieber.

1899 erwähnt Tidswell[48] das Vorkommen der Pyrosomen bei dem tik fever, der identischen Krankheit des australischen Weideviehs. Ebenfalls 1899 beschrieben Nicolle & Adil-Bey[36] die Pyrosomen bei der als Malaria des bovidés bezeichneten Hämoglobinurie der Rinder in der Türkei.

1899 studierten Kossel & Weber[20] die Hämoglobinurie der Rinder in Finnland, wobei sie die Angaben von Krogius & Hellens bestätigen konnten und die Uebertragung durch Zecken und zwar durch den Ixodes reduvius bei der finnischen Hämoglobinurie als Uebertragungsart erkannten.

In dem gleichen Jahre machte Jackschath[17] die kurze Mitteilung, dass er bei dem in einigen Gegenden Norddeutschlands vorkommenden Blutharnen der Rinder birnförmige Parasiten im Blute gefunden habe.

1900 erschien eine ausführliche Abhandlung von Lignières über die als Tristeza bezeichnete Krankheit des Rindviehs in Südamerika, speziell in Argentinien, welche ebenfalls nichts anderes ist als die durch Pyrosomen hervorgerufene Hämoglobinurie und gleichfalls durch Zecken übertragen wird.

Ferner teilte Lignières[28] am 27. Dezember 1900 in der Société centrale de médecine vétérinaire zu Paris Beobachtungen über das mal de brou des Rindviehs in Frankreich mit, nach denen auch hier ähnliche Blutparasiten gefunden wurden. Die im Norden Frankreichs vorkommende Rinderzecke ist der Ixodes reduvius. Die von diesem übertragenen Parasiten zeigen nach Lignières gewisse morphologische Unterschiede von dem durch die Zecken in Argentinien übermittelten Piroplasma.

1901 folgten weitere Arbeiten von Kragerüd[21] über das Vorkommen der Hämoglobinurie (rödsyge) in Norwegen, als deren Ursache er ebenfalls das Pyrosoma anspricht, von Claude & Soulié[6] über ihr Auftreten in Algier, ferner von Lignières[32] über Unterschiede zwischen dem Parasiten des Mal de brou und demjenigen der Tristeza, welche hauptsächlich darin sich zeigen, dass die gegen die Parasiten des französischen Mal de brou gefestigten Rinder der Infektion mit den Parasiten der argentinischen Tristeza erliegen.

1901 bestätigte ferner Kröning[24] die Angaben von Jackschath über das Vorkommen von texasfieberähnlichen Blutparasiten bei der endemischen Hämoglobinurie der Rinder in Deutschland und Ziemann[52] sowie Nevermann[35] beschrieben die gleichen Mikroorganismen bei der Hämoglobinurie in Oldenburg bezw. der Provinz Hannover. Letzterer machte vor

allen Dingen auch genauere Angaben über die Methodik der Blutuntersuchung zu diagnostischen Zwecken.

In Deutschland wird die Krankheit mit dem Namen Weiderot, Rotnetze, Schwarzwasser, Maiseuche, Blutharnen, Waldkrankheit der Rinder bezeichnet. (Vgl. die Litteraturangaben bei Friedberger & Fröhner[53].)

Morphologie der Parasiten.

Bei der Untersuchung des frischen Blutes texasfieberkranker Rinder bemerkt man nach Smith & Kilborne[46] bei etwa 1000facher Vergrößerung auf den roten Blutscheiben blasse zu zweien liegende Körperchen von birnförmiger Gestalt. Das eine Ende ist rund und der Leib verjüngt sich allmählich bis zu dem gegenüberliegenden spitzen Ende. Ihre Größe wechselt in verschiedenen Fällen, meist sind jedoch die in einem Blutkörper liegenden Gebilde von gleicher Größe etwa 2—4 μ lang und 1,5—2 μ breit. Die zugespitzten Enden sind einander zugewandt und berühren sich, während die dicken Enden in verschiedenen Stellungen gegenüber liegen können. Ihre Axen können einander parallel laufen oder eine gerade Linie bilden. Sie haben ein gleichmäßiges blasses meist nicht granuliertes Aussehen und heben sich scharf von dem sie einschließenden Blutkörperchen ab. Die kleineren Formen sind gewöhnlich völlig homogen; die größeren enthalten in dem abgerundeten Ende häufig ein rundliches, 0,1—0,2 μ großes Körperchen, das sich durch dunklere Farbe auszeichnet und bisweilen stark glänzt. Im Innern der größten Formen zeigt sich im Centrum des dicken Endes ein größeres, rundliches oder ovales Körperchen von 0,5—1 μ. Je nach der Einstellung erscheint der Parasit dunkel mit rundem, hellen Fleck oder hell mit dunklem Fleck. Es lassen sich zuweilen amöboïde Bewegungen der Körperchen nachweisen. Eine Verbindung zwischen den zugespitzten Enden war in ungefärbtem Zustande nicht zu erkennen. Die Bewegungen der Parasiten auf dem gewärmten Objekttisch bestanden nicht in dem Vorschieben oder Einziehen von Pseudopodien sondern in einer beständigen Veränderung der Umrisse, wie bei den Leukocyten des Säugetierblutes. Die Formveränderungen können so schnell erfolgen, dass es kaum möglich ist, ihnen mit dem Auge zu folgen; sie treten im Sommer auch bei Zimmertemperatur ein und können stundenlang anhalten. Besonders die einzeln liegenden, wahrscheinlich jüngeren Formen zeigen Beweglichkeit, während die Doppelparasiten scheinbar unverändert bleiben.

Wenn man die Blutpräparate nach der Fixierung mit alkalischem Methylenblau behandelt, so zeigt sich, dass die Parasiten die blaue Farbe angenommen haben und zwar gewöhnlich am Rande stärker als in der Mitte, welche unter Umständen völlig ungefärbt bleiben kann. In letzterem Fall hat der mittlere Teil einen eigenartigen Glanz. Andere basische Anilinfarbstoffe, wie Methyl- und Gentianaviolett, auch Hämatoxylin sind gleichfalls zur Färbung geeignet, weniger Fuchsin.

Nicht alle Parasiten sind birnförmig und gepaart, sondern vielfach liegen sie einzeln und sind rundlich oder von unregelmäßiger Form.

Die Doppelformen nehmen reichlich ein Viertel der Blutkörperchen ein und schädigen dieselben augenscheinlich, so dass ihr Rand vielfach gekerbt und runzlig oder wie mit Stacheln besetzt erscheint. Auch kann die Farbe solcher Blutkörperchen dunkler werden.

Die Zahl der infizierten Blutkörperchen beträgt nach S. & K. meist nur etwa 1% der Erythrocyten; nimmt ihre Menge erheblich zu bis zu

5 oder 10 %, so pflegt in der Regel der Tod des Tieres nicht lange auf sich warten zu lassen.

Nach dem Absinken des Fiebers verschwinden die Parasiten schnell aus dem zirkulierenden Blut und nunmehr treten embryonale Formen von Blutscheiben auf, welche zum Ersatz der zerstörten bestimmt sind. Ausnahmsweise findet man noch ein vereinzeltes infiziertes Blutkörperchen einige Tage oder gar eine Woche nachher. Auch bei den tödlich verlaufenden Fällen kann ihre Zahl gegen das Ende erheblich sinken.

Große Mengen der Parasiten finden sich in den inneren Organen.

Einige Stunden nach dem Tode des Tieres haben die Parasiten hier fast sämtlich eine runde Form angenommen, vermutlich durch die schädigenden Einflüsse des Absterbens der Gewebe des Wirtstieres. Sie erscheinen dann als gleichmäßig gefärbte Scheiben auf den Blutkörperchen.

Die Anzahl der infizierten Erythrocyten in den inneren Organen ist verschieden, je nachdem das Tier im Fieberstadium erlag oder erst später. Sie sind sehr reichlich in den Nieren (oft 50—80 % aller Blutscheiben), dann folgt die Leber und die Milz. Sie sind zahlreich im Herzmuskel, in den Plexus chorioidei der Seitenventrikel und in den Gefäßen der Pia mater und der Gehirnsubstanz, spärlich in der Skelettmuskulatur. Auch in den Kapillaren der Darmschleimhaut finden sie sich. Im Herzmuskel und in den Nieren kommen die Doppelparasiten auch frei vor, besonders wenn ein starker Zerfall von Erythrocyten eingetreten ist.

Außer den Parasiten des akuten Texasfiebers beschreiben Smith & Kilborne Gebilde, welche den milden Herbstformen der Krankheit eigentümlich sein sollen. In solchen Fällen fanden sie 5—50 % der roten Blutkörperchen infiziert mit Körperchen, die gewöhnlich im ungefärbten Zustande nicht sichtbar waren und erst nach Behandlung mit Farbstoffen als einzelne runde 0,2—0,5 μ messende »coccus like bodies« hervortreten. Sie färben sich nach S. & K. nur mit basischen Anilinfarben und Hämatoxylin, nicht dagegen mit Eosin und widerstehen der Entfärbung mit Essigsäure ziemlich gut. Sie sollen sich vorzugsweise bei Tieren finden, welche vor der eigentlichen Texasfieberjahreszeit oder in den kälteren Monaten Oktober und November der Infektion mit Texasfieber ausgesetzt waren.

Die Körperchen werden von Smith & Kilborne als Parasiten und nicht als Veränderungen in der Substanz der Erythrocyten angesprochen, weil sie mit oder vor der Zerstörung der letzteren im Blut auftreten, weil sie ferner meist in anscheinend unveränderten Blutkörperchen liegen und zwar einzeln und weil ihre Größe in demselben Blutpräparat stets die gleiche ist.

Smith & Kilborne halten es daher für sehr wahrscheinlich, dass diese coccus like bodies Parasiten sind, jedoch nicht für zweifellos erwiesen, dass sie in den Entwicklungskreislauf des Texasfieberparasiten gehören und nicht etwa von diesem unabhängige Schmarotzer sind. (Vgl. unten S. 861.)

Die Vermehrung der Parasiten geschieht nach den genannten Forschern vermutlich in der Weise, dass kleinste bewegliche Schwärmsporen in das rote Blutkörperchen eindringen, sich als blasse Körperchen an der Peripherie desselben lagern und zur Teilung schreiten. Die beiden Teile bleiben jedoch im Zusammenhang (coccus like bodies), wachsen später allmählich zu gleichgroßen spindelförmigen, dann mehr auseinander-

gezogenen und birnförmigen Gebilden heran. Wie aus diesen die kleinsten Formen hervorgehen bleibt ungewiss, da Formen, die als Vermehrungsformen gedeutet werden könnten, nicht beobachtet wurden.

Celli & Santori (l. c.) unterscheiden bewegliche Formen mit Ortsbewegung und solche mit amöboïder Bewegung. Erstere sind rund oder oblong oder stabförmig verlängert oder auch birnförmig und liegen entweder einzeln oder zu mehreren in den roten Blutkörperchen, in denen sie Ortsveränderungen vornehmen. Die amöboïd beweglichen Parasiten sind größer als die eben genannten, sie verändern ihre Gestalt mehr oder weniger schnell; die charakteristischen Doppelformen zeigen wenig oder gar keine Gestaltsveränderung.

Wie die Vermehrung vor sich geht, vermochten auch Celli & Santori nicht zu ergründen.

Hunt[16] glaubte 1897 die Vermehrungsformen der Parasiten bei der australischen Rinderhämoglobinurie gefunden zu haben. Er spricht als solche an eigenartige Gebilde, welche er in Ausstrichpräparaten von Kapillarblut aus dem Herzmuskel fand; sie sind etwa dreimal so lang als breit, halbmondförmig gekrümmt, an den Enden abgerundet mit einer schlecht färbbaren Zone in ihrem Inneren. Ihre Breite entspricht ungefähr dem Durchmesser eines roten Blutkörperchens. Nach den Abbildungen, welche Hunt giebt, zu urteilen, handelt es sich jedoch bei diesen Gebilden um ein Entwicklungsstadium eines von den Pyrosomen verschiedenen Parasiten, nämlich um Sichelkörper von Sarkosporidien, die bereits Smith & Kilborne als zufälligen Befund bei der Untersuchung von Ausstrichpräparaten aus dem Herzmuskel älterer Tiere erwähnen.

Lignières[27, 29] will durch Beobachtung sehr parasitenreichen Blutes die Entwicklung des Parasiten verfolgt haben. Er sah, wenn er von defibriniertem Blute von Zeit zu Zeit Präparate anfertigte, die birnförmigen Parasiten übergehen in runde Gebilde, dann aber in diesen sich eine runde zentrale, stärker färbbare Zone bilden. Diese stärker färbbare Partie rückt dann allmählich an den Rand der Gebilde und tritt schließlich aus denselben heraus, bleibt aber noch einige Zeit mit dem Rest durch eine kleine Geißel verbunden. Nach Lignières' Ansicht handelt es sich hier um nichts anderes als die Dauerform des Parasiten. Er denkt sich den Entwicklungsgang folgendermaßen. Der birnförmige Parasit zerstört das rote Blutkörperchen, in dem er lebt, wird frei, vermag jedoch nicht in ein neues Blutkörperchen einzudringen. Er rundet sich ab, lässt 1—3 Sporen austreten, die mit einer Geißel bewaffnet sind, in ein neues Blutkörperchen eindringen und schnell zu einem birnförmigen Körper heranwachsen. Handelt es sich um eine Spore, so entsteht ein einzelner Parasit, sind zwei durch ihre Geißel verbundene Sporen in den Erythrocyten eingedrungen, die Doppelform.

Lignières will ferner die zweite Art von Sporen, die er im Gegensatz zu den vorher erwähnten aktiven Sporen passive nennt, sich haben entwickeln sehen, wenn er sehr parasitenreiches Blut in hämoglobinhaltiges steriles Serum impfte. Sie sollen in diesem künstlichen Nährmedium schnell zu runden Parasiten heranwachsen. Er teilt mit, dass es ihm gelang, diese Formen bis zur fünften Generation von Kultur zu Kultur zu übertragen. Sie wuchsen jedoch ausschließlich auf hämoglobinhaltigem Serum, nicht aber auf den gebräuchlichen Nährmedien.

Die Abbildungen, welche Lignières als Belege für diese Behauptungen giebt, lassen jedoch eine andere Deutung zu. Es handelt sich, wie auch Doflein[11] vermutet, wahrscheinlich um eine allmähliche Umwandlung des Protoplasmas der Parasiten infolge der ungünstigen Einflüsse, denen sie außerhalb des Tierkörpers ausgesetzt sind. Auch die Thatsache, dass es Lignières gelang, die Parasiten mit Hilfe einer solchen »Kultur« in lebendem Zustande von Argentinien nach Frankreich zu transportieren, kann als ein Beweis für die Lignières'schen Hypothesen nicht angesehen werden. Laveran & Mesnil[25] haben nämlich an den Trypanosomen der Ratten gezeigt, dass niedere tierische Parasiten sehr lange außerhalb des Wirtkörpers am Leben erhalten werden können, wenn man sie bei niederer Temperatur aufbewahrt und teilen bei dieser Gelegenheit mit, dass auch Lignières das Blut der an Tristeza erkrankten Tiere auf dem Transport von Argentinien nach Frankreich im Kühlraum des Schiffes untergebracht hatte.

Bei Versuchen, welche Verfasser in Gemeinschaft mit Schütz, Weber und Miessner anstellte und über welche an anderer Stelle ausführlich berichtet werden soll, gelang es, die Parasiten der nordeuropäischen Rinderhämoglobinurie im steril aufgefangenen und im Eisschrank aufbewahrten defibrinierten Blut kranker Tiere 60 Tage lang lebensfähig und ansteckungstüchtig zu erhalten. Es wird sich daher bei der Lignières'schen »Kultur« vermutlich um eine Konservierungs- und nicht um eine Züchtungsmethode handeln. Jedenfalls kann die Frage nach dem Entwicklungsgang der Parasiten durch die Lignièresschen Untersuchungen nicht als gelöst betrachtet werden.

Eine weitere Beobachtung über die Morphologie der Parasiten machte R. Koch (l. c.) in Ostafrika. Er fand bei den schweren tödlich verlaufenden Fällen von Hämoglobinurie des Rindes in den roten Blutkörperchen stäbchenartige Gebilde in außerordentlicher Menge, so dass 80 bis 90% aller Blutkörperchen davon besetzt waren und oft bis zu 4 solcher Parasiten enthielten. Durch starke Krümmung der Stäbchen kommen Ringformen zustande, die den Erregern der tropischen Malaria ähnlich sehen. Die Stäbchen sind häufig in der Mitte dicker als an den Rändern und zeigen dann deutlich eine doppelte Kontur und die Form eines Weidenblattes. Zwischen ihnen und den ausgesprochenen Birnformen finden sich alle Uebergänge, und Koch spricht daher die Ueberzeugung aus, dass dieselben die eigentlichen Jugendformen des Pyrosoma bilden. (Tafel V, Fig. 143.) In den ganz akuten Fällen waren nach Koch nur diese Jugendformen vorhanden. Da Smith & Kilborne solche Formen nicht beschreiben, lässt Koch es unentschieden, ob die Jahreszeit, das Klima, die Viehrasse oder vielleicht die Untersuchungsmethode als Grund für seine von den amerikanischen abweichenden Beobachtungen anzusehen sind.

Mit neuen Färbungsmethoden ging Ziemann[51] an das Studium der italienischen Parasiten. Bei Benutzung der von Ziemann u. a. weiter ausgebildeten Romanowskyschen Färbungsmethode zeigten sich die von Smith & Kilborne erwähnten und abgebildeten Ungleichmäßigkeiten in der Färbung in deutlicher Weise. Es ergab sich, dass der Parasitenkörper stellenweise die Chromatinfärbung annimmt, während der übrige Leib sich blau färbt. Man sieht an solchen Präparaten nach Ziemann meist an der Peripherie, seltener im Inneren des Protoplasmaleibes ein rot gefärbtes Chromatinkorn liegen. Bei den Birnenformen lag dasselbe bald in dem breiteren Pol bald in den Spitzen. Es war meist rundlich,

bei den größeren nicht selten stäbchenförmig, zuweilen auch mit Andeutung von Einschnürungen. ZIEMANN hält es für wahrscheinlich, dass die Teilung ganz ähnlich wie bei den Malariaparasiten vor sich geht.

KOSSEL & WEBER[20] beschreiben die Parasiten der finnländischen Hämoglobinurie folgendermaßen:

»Der Nachweis der Parasiten im Blut erkrankter Tiere gelingt leicht, wenn man mit Alcohol absolutus fixierte und mit alkalischer Methylenblaulösung gefärbte Präparate unter dem Mikroskop durchmustert. In den frischen Fällen findet man eine große Zahl von roten Blutkörperchen besetzt mit einem oder seltener mehreren rundlichen blaugefärbten Gebilden, die kleinsten etwa von $^1/_6$ Größe der Blutkörperchen mit unregelmäßigem Rand (Farbentafel*), Fig. 1—3, 9—15). Die Randzone nimmt den blauen Farbstoff stärker auf als die Mitte, so dass die Parasiten oft die Gestalt eines Ringes zu haben scheinen. Neben diesen Formen finden sich in allen frischen Fällen sehr charakteristische Gebilde, welche meist zu zweien auf einem Blutkörperchen liegen (Farbentafel, Fig. 6—8, 17—22). Sie haben oft die Gestalt eines Weidenblattes, sind an den Enden zugespitzt und ebenfalls in der Mitte schwächer gefärbt oder sie sind birnenförmig. In beiden Fällen stoßen je 2 mit dem spitzen Ende zusammen und bilden entweder einen Winkel oder liegen in einer geraden Linie über das Blutkörperchen ausgebreitet, durch eine zarte Protoplasmabrücke miteinander verbunden. Häufig schmiegen sie sich an den Rand des Blutkörperchens (Fig. 19), über den sie deutlich hervorragen (Fig. 16), so dass man annehmen muss, dass sie nicht in, sondern auf dem Blutkörperchen sitzen. Außer diesen Formen kommen solche mit Fortsätzen vor, die ihnen eine ganz unregelmäßige Gestalt verleihen (Fig. 5). In allen Fällen, in denen zur Zeit der Untersuchung noch Hämoglobinurie bestand, fanden sich die Parasiten in großer Zahl. Ist die Hämoglobinurie bereits verschwunden, so pflegen Parasiten gar nicht oder nur ganz vereinzelt vorhanden zu sein, dagegen treten sehr häufig Veränderungen an den roten Blutkörperchen auf, die unten besprochen werden sollen. Einmal fanden sich 7 Tage nach Verschwinden der Hämoglobinurie noch ganz vereinzelte typische Pyrosomaformen«.

»Wendet man zur Färbung der Blutpräparate die ROMANOWSKYsche Methode an, so erhält man einen besseren Einblick in die Struktur der Parasiten. Die kleinsten Formen stellen sich dann als feinste Ringe dar von etwa $^1/_6$ des Durchmessers des roten Blutkörperchens (Fig. 9); der Rand des Ringchens hat in mehr oder minder großer Ausdehnung die rote Farbe angenommen, während der Rest blau erscheint. Andere kleinste Parasiten sind von unregelmäßiger Gestalt (Fig. 10) und zeigen bereits eine Andeutung von einer Anordnung des Chromatins in 2 Teilen (Fig. 11), die mit zunehmender Größe des Parasiten deutlicher wird (Fig. 12). Auch ein Zerfall des Chromatins in mehr als 2, z. B. 4 Teile kommt vor (Fig. 15). Bei den großen birnförmigen Doppelparasiten sitzt die mit Rot färbbare Substanz meist an den Polen (Fig. 19—22), seltener rückt sie nach der Mitte zu (Fig. 17, 18)«.

KOSSEL & WEBER (l. c.) konnten eine Beziehung bestimmter Entwicklungsstadien zu dem Verlauf der Krankheit, wie sie z. B. bei der Malaria durch GOLGIS klassische Untersuchungen bewiesen ist, nicht feststellen. Auch ihre Bemühungen, in den inneren Organen der

*) Nach »Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. 17«.

gefallenen Tiere Teilungsformen (Schizonten), ähnlich den sogenannten Sporulationsformen der Malariaparasiten, aufzufinden, blieben fruchtlos.

Das Pyrosoma bigeminum unterscheidet sich also hierin von den Malariaparasiten ebenso wie das Halteridium der Vögel, von dem gleichfalls das Stadium der Schizogonie noch nicht sicher nachgewiesen ist. Wir sind daher vorläufig bezüglich der Vermehrung der Pyrosomen auf Vermutungen angewiesen.

Einer Teilungsform ähnlich sieht die Doppelform des Parasiten. LAVERAN & NICOLLE[26] nehmen an, dass sie durch direkte Teilung eines runden Parasiten entsteht, nachdem eine Teilung des Chromatins vorangegangen ist.

Wenn diese Art der Vermehrung durch Zweiteilung die einzige ist, so wäre die Entstehung so großer Mengen von Parasiten, wie sie zuweilen vorkommen, ohne die Annahme eines sehr schnellen Teilungsverlaufes schwer denkbar. Auch ist die Größe der kleinsten Parasiten erheblich geringer als die Hälfte der Doppelformen. Diese Thatsache lässt vermuten, dass noch andere Gebilde als Vermehrungsformen aufzufassen sind, so z. B. Formen wie sie Fig. 2 und 5 zeigt, und solche Parasiten in denen mehr wie 2 Chromatinkörper nachweisbar sind (Fig. 15). DOFLEIN (l. c.) hat gleichfalls einen Zerfall der kernartigen Gebilde im Innern der Parasiten in drei, vier und mehr Teile beobachtet und nimmt an, dass derartige Formen dem Stadium der Schizogonie entsprechen. Er betrachtet die großen birnförmigen Parasiten als Geschlechtsformen (Gametocyten).

Bei den Malariaparasiten des Menschen und beim Proteosoma der Vögel haben wir bekanntlich zwei Fortpflanzungsarten zu unterscheiden; die eine ungeschlechtliche (Schizogonie) erfolgt im Körper des Warmblüters, die andere geschlechtliche (Sporogonie) nach stattgehabtem Wirtswechsel im Körper der Mücke.

Bei der ungeschlechtlichen Fortpflanzung kommt es neben der Entstehung von Teilungskörpern (Schizonten) zur Bildung von Formen, welche sich im Körper des Warmblüters nicht weiter entwickeln, jedoch nach eingetretenem Wirtswechsel zum Ausgangspunkt der geschlechtlichen Entwicklung werden (Makrogameten bezw. Mikrogametocyten).

Die aus dem Mikrogametocyten im Magen der Mücke hervorgehenden Mikrogameten befruchten die Makrogameten, worauf diese zu Ookineten umgebildet in die Magenwand eindringen und zu Sporoblasten heranwachsen. Die Sporoblasten bilden zahlreiche Sporozoïten; diese gelangen in die Speicheldrüsen der Mücken, werden mit deren Sekret entleert, wenn die Mücke sticht und können so wiederum in den Blutkreislauf des betreffenden Warmblüters gelangen, um sich von neuem zu Schizonten zu entwickeln.

Nach den Untersuchungen von SMITH & KILBORNE (l. c.) übernimmt beim Texasfieber die Zecke die Rolle der Mücke bei der Malaria, allerdings mit einem sehr wesentlichen Unterschied. Bei der Mücke scheinen die Sporozoïten nicht durch die Eier auf die Nachkommenschaft überzugehen; wenigstens sind alle bisherigen Versuche, durch die Nachkommenschaft infizierter Mücken Vögel mit Proteosoma zu infizieren, misslungen. Dagegen wissen wir, dass die Zeckenlarven, welche hervorgehen aus Eiern infizierter Zecken, die Parasiten des Texasfiebers auf gesunde Rinder übertragen.

Mit dieser Feststellung ist jedoch unsere Kenntnis über das Verhalten des Pyrosoma bigeminum in der Zecke erschöpft. Wir wissen zur Zeit

noch nicht mit Sicherheit, ob den Pyrosomen ebenfalls eine geschlechtliche Fortpflanzung eigentümlich ist. Meine Bemühungen, bei den Parasiten der finnländischen Seuche die Bildung von Mikrogameten zu beobachten, blieben vergeblich. Es ist jedoch anzunehmen, dass auch bei den Pyrosomen Befruchtungsvorgänge eintreten; welcher Art dieselben sind, wissen wir bis jetzt nicht. Ebensowenig kennen wir die weitere Entwicklung in der Zecke und die Endstadien derselben, welche in die Eier und von hier aus in die Larven übergehen. Doch ist nach Analogie mit der Malaria anzunehmen, dass die Ansteckungskeime ihren Sitz in den Speicheldrüsen der Larven haben und mit dem Sekret derselben beim Anbeißen entleert werden.

Die Frage, ob die in den verschiedenen Erdteilen vorkommenden Pyrosomen einheitlich oder voneinander verschieden sind, lässt sich heute mit Sicherheit noch nicht entscheiden. Bei der Malaria des Menschen lassen sich 3 verschiedene Parasitenarten (die der Tertiana, Quartana und des Tropenfiebers bzw. Aestivoautumnalfiebers) trennen, für welche sämtlich, soweit bisher bekannt, Angehörige einer Gattung von Mücken, nämlich Anophelesarten, als zweite Wirte dienten. Beim Pyrosoma kommen, wie wir sehen werden, Vertreter mindestens zweier verschiedener Gattungen von Zecken, nämlich der Rhipicephalen (Rhipicephalus annulatus*) s. Boophilus bovis) und der Ixoden (Ixodes reduvius), als Wirte in Betracht.

Ob die von beiden übertragenen Parasiten identisch sind oder ob es mehrere Varietäten giebt, ist noch nicht erwiesen. Morphologisch scheint eine weitgehende Uebereinstimmung zwischen den in den verschiedenen Ländern beobachteten Pyrosomen zu bestehen. Inwiefern die von Robert Koch (l. c.) bei der ostafrikanischen Seuche gefundenen Verhältnisse und die von Lignières[32] bezüglich der morphologischen Differenzen zwischen den Parasiten der Tristeza und des mal de brou sowie der wechselseitigen Immunisierung festgestellten Thatsachen Anlass geben, eine Trennung in mehrere Arten vorzunehmen, müssen weitere vergleichende Untersuchungen zeigen. Interessant in dieser Hinsicht ist die Angabe von Sajó[10], dass Texasvieh erkrankt, wenn es von Zecken aus Louisiana oder Mississippi befallen wird.

Uebertragung.

Es ist bisher noch nicht gelungen, die Pyrosomen auf andere Tiere als Rinder (abgesehen von den Zecken) zu übertragen. Smith & Kilborne (l. c.) erkannten Schafe, Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben als unempfänglich, Lignières[29] außer diesen noch das Pferd, den Esel, das Schwein, den Hund, die Katze, die Maus, die Ratte und das Huhn.

Dagegen gelingt es leicht, die Krankheit zu überimpfen, wenn man Blut oder Organsaft eines kranken Tieres gesunden Rindern durch intravenöse oder subkutane Injektion (Smith & Kilborne) oder auch durch intraperitoneale, intrapleurale, pulmonale, intramuskuläre, intracerebrale Einspritzung, endlich durch Skarifikationen und durch Einreiben in Stichwunden (Lignières) beibringt. Je nach der Art der Impfung stellt sich früher oder später, meist etwa nach 3—7 Tagen, eine starke Temperatursteigerung ein, und die Pyrosomen erscheinen im zirkulierenden Blute; in den nächsten Tagen beginnt die Zahl der roten Blutkörperchen

*) Im folgenden ist für die Zecken die Nomenklatur F. Neumanns benutzt.

zu sinken und der Urin nimmt in den schweren Fällen eine dunkelrote bis schwarze Farbe an. Ist die Zerstörung der Erythrocyten eine hochgradige, so tritt der Tod ein; andernfalls kann das Tier nach einigen Tagen genesen. Nicht in allen Fällen gelingt es, diese schwere Form mit Hämoglobinurie zu erzeugen, oft bilden das Fieber und die Anwesenheit der Parasiten die einzigen Merkmale der gelungenen Infektion. Am sichersten wirken nach Ansicht der genannten Forscher die intravenöse, intramuskuläre und subkutane Injektion von defibriniertem Blut, etwa in der Menge von 5—10 cm. Es gelingt alle Abstufungen in der Schwere der Erkrankung bei der künstlichen Uebertragung zu beobachten.

Unter natürlichen Verhältnissen findet die Uebertragung statt durch Vermittelung von Zecken. In Amerika spielt nach den Untersuchungen von Smith & Kilborne (l. c.) die Rinderzecke [Boophilus bovis (Curtice) synonym nach F. Neumann [34] mit Rhipicephalus annulatus (Say)] die Rolle des Ueberträgers.

Die aus den Eiern hervorgegangenen sechsbeinigen Larven dieser Zecke bohren ihre Mundwerkzeuge in die Haut des Rindes ein und nähren sich von dessen Blut. Aus den Speicheldrüsen entleeren sie vermutlich beim Anbeißen ein Sekret, durch welches die Blutfülle der Hautkapillaren bei den befallenen Tieren gesteigert wird. Nach etwa 8 Tagen häuten sie sich und werden zu 8beinigen Nymphen. Diese häuten sich nach weiteren 8 Tagen abermals und verwandeln sich dadurch in geschlechtsreife Individuen. Nach stattgehabter Befruchtung und nachdem die Zecke durch Aufnahme von Blut bis zu Haselnusskerngröße angeschwollen ist, fällt sie ab und legt im Grase der Weiden Eier, aus denen nach etwa 3—4 Wochen eine neue Generation von Larven hervorgeht. Die Zeit vom Larvenstadium bis zur Eierreife beträgt etwa 21—23 Tage. Während der ganzen Dauer dieser Entwicklung braucht die Zecke das Wirtstier nicht zu wechseln. Ist die Zecke einmal in vollgesogenem Zustande abgefallen, so geht sie nicht mehr auf ein anderes Tier über. Nach dem Ablegen der Eier stirbt sie. Die aus den Eiern auskriechenden jungen Larven leben im Grase, bis sie Gelegenheit finden, sich einem Tier anzuheften. Sie heften sich mit Vorliebe an Stellen fest, wo die Haut zart ist, bei Rindern in den Hautfalten der Weichen- und Schultergend, sowie am Euter und an der Wamme. Zuweilen finden sich die Rinder mit Zecken aller Entwicklungsstadien dicht besetzt. Wie ungeheuer ihre Zahl auf den Weiden sein muss, lässt sich aus der in Amerika festgestellten Thatsache ermessen, dass eine einzige reife Zecke 2000—4000 Eier ablegen kann.

Smith & Kilborne (l. c.) ließen Zecken, welche sich auf kranken Rindern vollgesogen und daher mit dem Blute Pyrosomen aufgenommen hatten, in Glasgefäße Eier legen. Brachten sie die nach einigen Wochen aus den Eiern ausgeschlüpften Larven auf Rinder, so erkrankten diese etwa 2 Wochen später unter den Erscheinungen des Texasfiebers.

Um den natürlichen Verhältnissen noch mehr Rechnung zu tragen, stellten sie auch Versuche an, indem sie empfängliche Tiere auf Weiden schickten, auf die sie vorher mit infiziertem Blut vollgesogene Zecken gebracht hatten oder auf denen sie infiziertes, mit Zecken behaftetes Vieh hatten weiden lassen. Die empfänglichen Tiere erkrankten mit Sicherheit nach einiger Zeit am Texasfieber. Bei dieser letzteren Versuchsanordnung traten die ersten Erkrankungen nicht bereits nach vierzehn Tagen auf, sondern erst nach sechs Wochen, weil die Zecken zum

Eierlegen und die Larven zur Entwicklung aus den Eiern mehrere Wochen gebrauchten.

Wurden dagegen kranke Tiere von allen anhaftenden Zecken befreit und dann auf die zeckenfreien Weiden geschickt, so konnten gesunde Tiere ungefährdet die Weide mit ihnen teilen. Das kranke Vieh ohne Zecken vermochte also die Weiden nicht zu infizieren.

Die Versuche von SMITH & KILBORNE (l. c.) sind zum Teil von R. KOCH (l. c.) in Ostafrika und LIGNIÈRES[29] in Argentinien gleichfalls mit Zecken der Gattung Rhipicephalus wiederholt und bestätigt worden.

Es ist demnach zum Zustandekommen der Erkrankung an Hämoglobinurie unter natürlichen Bedingungen erforderlich ein Zusammenwirken zweier Faktoren, nämlich des Parasiten und einer Zecke, welche ihm als Wirt dienen kann. Die geographische Verbreitung der Krankheit ist also gebunden an die der Zecke. Doch herrscht die Krankheit nicht überall da, wo die geeigneten Ixodiden vorkommen. Es giebt Gegenden, wo die Zecken nicht imstande sind, Hämoglobinurie zu erzeugen, vermutlich weil sie keine Gelegenheit gehabt haben, den Parasiten aufzunehmen.

Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen kommt Rhipicephalus annulatus (SAY) (synonym mit Ixodes bovis RILEY; Boophilus bovis CURTICE) in den verschiedensten Ländern vor und zwar überall als Schmarotzer bei Rindern. Außer in den südlichen Staaten von Nordamerika ist er gefunden in Afrika (Algier, Marokko, Aegypten, Deutsch-Ostafrika, Südafrika), Mittelamerika, Westindien, Südamerika (Argentinien, Montevideo, Paraguay), Asien (Transkaukasien, Singapore, Sumatra), Australien, Südeuropa (Italien, Sardinien, Südfrankreich) (F. NEUMANN, l. c.).

Die Rhipicephalen sind in den nördlichen europäischen Ländern nicht heimisch. Hier muss demnach eine andere Zecke als Ueberträger betrachtet werden. Nach KOSSEL & WEBER (l. c.) spielt diese Rolle in Finnland der Ixodes reduvius, ein Angehöriger einer ganz anderen Gattung der Ixodiden nämlich der Gattung Ixodes. Wohl mit diesem identisch sind die Zecken, welche JACKSCHATH[18] auf den an Hämoglobinurie erkrankten Rindern in Norddeutschland, sowie KRAGERÜD[21] bei solchen in Norwegen antraf.

Der Beweis, dass in der That der Ixodes reduvius die Uebertragung der Rinderhämoglobinurie in Nordeuropa vermittelt, konnte bei den obenerwähnten Versuchen des Verfassers in Gemeinschaft mit SCHÜTZ, WEBER und MIESSNER im Sommer 1901 zum ersten Male geführt werden. Larven des Ixodes reduvius, die aus den Eiern der auf kranken Rindern gefundenen Zecken im Laboratorium gezüchtet waren, wurden gesunden im Stalle gehaltenen Rindern angesetzt. Diese erkrankten nach etwa 8—14 Tagen in typischer Weise an Hämoglobinurie.

Ixodes reduvius, LINNÉ (synonym mit Ixodes ricinus, LATREILLE; Ricinus caninus, RAY; Acarus ricinus, LINNÉ; Cynorrhaestes reduvius, HERMANN), ist nach NEUMANN (l. c.) in ganz Europa verbreitet, auch in den Vereinigten Staaten (Baltimore, Carolina, Florida, Kalifornien, Texas, Kansas) kommt diese Zecke vor. MORGAN[33] hält sie für höchst verdächtig, an der Verbreitung des Texasfiebers in Amerika beteiligt zu sein.

Die Nymphen und Larven des Ixodes reduvius werden auch auf Eidechsen, Vögeln, Hasen, Rehen, wilden Kaninchen, Wieseln, Maulwürfen, Fledermäusen und anderen Tieren gefunden. Ihre Entwicklung unterscheidet sich nach KOSSEL & WEBER (l. c.) dadurch von derjenigen der Rhipicephalen, dass sie nicht alle Stadien auf demselben Tier durch-

machen. Vielmehr verlässt schon die Larve nach einigen Tagen das Wirtstier. Die genannten Untersucher konnten eine Entwicklung von der Larve bis zur geschlechtsreifen Zecke auf demselben Rinde nicht beobachten. Die Verhältnisse liegen hier also verwickelter als bei den Rhipicephalen und es muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, festzustellen, ob beim Ixodes reduvius außer der Vererbung des Ansteckungskeimes auf die Nachkommen ein Uebergang des Pyrosoma in die Speicheldrüsen in ähnlicher Weise statt hat, wie derjenige des Malariaparasiten in die Drüsen der Mücke. Ist letzteres der Fall, so könnten nicht nur die Larven, sondern auch andere Entwicklungsstadien der Zecken die Rolle des Ueberträgers übernehmen, z. B. Nymphen oder geschlechtsreife Zecken, wenn sie sich aus Larven bzw. Nymphen entwickelt haben, die auf infizierten Tieren gesessen hatten.

Epidemiologie.

Ueberall, wo die Hämoglobinurie des Rindes beobachtet ist, hat sie in Bezug auf ihre Ausbreitung ein ganz eigenartiges Verhalten gezeigt. Am meisten der Erkrankung ausgesetzt ist das Weidevieh. Nur ganz ausnahmsweise befällt sie Tiere, welche im Stall gehalten werden. Aber auch unter den Weiden desselben Bezirks, ja derselben Ortschaft sind solche, welche von dem Vieh ohne Gefahr betreten werden können, während andere geradezu Brutstätten der Seuche bilden. Früher hat man diese Eigentümlichkeit durch die Annahme zu erklären gesucht, dass bestimmte Gräser oder andre Pflanzen, welche von den Tieren auf der Weide gefressen werden, durch ihren Gehalt an toxischen Substanzen das Blutharnen erzeugten.

Vor allen Dingen hat sich sumpfige Bodenbeschaffenheit günstig für die Entwicklung der Krankheit gezeigt. Wenn im Frühjahr das Vieh auf solche Weiden geschickt wird, so pflegt nach wenigen Wochen die Seuche auszubrechen. Besonders die heißen Monate scheinen die günstigste Zeit für den Ausbruch zu sein, während in den kühleren Monaten die Erkrankungsziffer geringer und der Verlauf günstiger ist. Außer der Temperatur scheinen noch andere Momente den Eintritt der Erkrankung zu begünstigen, so namentlich jähe Witterungswechsel (Finnland). Die auf verseuchten Weiden aufgewachsenen Tiere sind der Infektion gegenüber in höherem Grade widerstandsfähig, als Rinder aus unverseuchten Gebieten.

Jedoch beruht die Widerstandsfähigkeit der Tiere nicht auf einer natürlichen oder ererbten Immunität, sondern vermutlich darauf, dass die Tiere bei dem Aufenthalt in den verseuchten Gebieten den Keim schon in der Jugend aufnehmen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass Kälber die Krankheit weit leichter überstehen als ältere Tiere. Sie erwerben dadurch einen gewissen Grad von Immunität, der durch die alljährlich beim Weidegang hinzutretenden frischen Infektionen noch gesteigert wird. Die Immunität gegen die Parasiten der Hämoglobinurie kommt daher in der gleichen Weise zustande, wie nach R. Koch die Immunität gegen die Malaria bei den Eingeborenen mancher Malarialänder.

Die Immunität reicht für gewöhnlich aus, um eine starke Vermehrung der Parasiten zu verhindern. Diese bleiben aber in lebendem, vermehrungsfähigem Zustande im Körper des Rindes, besonders wohl in dessen inneren Organen, zunächst als harmlose Schmarotzer. Wenn jedoch andre Krankheiten [z. B. Rinderpest (Nicolle & Adil-Bey[36]) hinzutreten, oder

wenn Schädlichkeiten auf den Organismus einwirken, [Witterungsverhältnisse (Kossel & Weber, l. c.), Strapazen gelegentlich langer Transporte (Sajó, l. c.)], so kann die Widerstandsfähigkeit bei solchen Tieren wieder verloren gehen. In diesen Fällen gewinnen die Schmarotzer die Oberhand und vermehren sich schnell. Ist einmal der Anstoß zu ihrer Vermehrung gegeben, so kann das bis dahin völlig verschonte Tier ebenso schwer erkranken, wie ein Tier, das aus einer seuchenfreien Gegend stammt.

Die Widerstandsfähigkeit scheint bei durchseuchten Tieren mit dem Alter von selbst abzunehmen, wodurch sich die vielfach beobachtete höhere Erkrankungsziffer bei den älteren Kühen erklärt.

Ein weiteres eigenartiges epidemiologisches Verhalten ist die Thatsache, dass anscheinend völlig gesunde Tiere aus verseuchten Gegenden die Krankheit unter bis dahin von ihr verschonte Bestände einschleppen können.

Diese Beobachtung ist so alt wie die Kenntnis der Krankheit; ihre Erklärung hat in früherer Zeit viel Schwierigkeiten verursacht. Am bekanntesten sind die amerikanischen Erfahrungen, dass gesundes Vieh, welches aus den Südstaaten in die Nordstaaten gebracht wird, hier zum Ausbruch der Seuche Veranlassung geben kann. Entsprechende Beobachtungen über die Verschleppung durch gesundes Vieh liegen aus Finnland vor.

Die oben erwähnten Immunitätsverhältnisse des Viehs aus verseuchten Gegenden lassen eine Erklärung dieser auffallenden Thatsache ohne weiteres zu. Smith & Kilborne (l. c.) konnten nachweisen, dass Tiere, die aus den Südstaaten in die Nordstaaten eingeführt waren, noch 74 Tage nach Verlassen der verseuchten Gegenden den Ansteckungsstoff in ihrem Blute in lebendem Zustande mit sich trugen, ohne die geringsten Krankheitserscheinungen zu zeigen. Mikroskopisch lassen sich die Pyrosomen wegen ihrer Spärlichkeit bei solchen Tieren selten nachweisen; verimpft man aber deren Blut auf gesunde Rinder, so erkranken diese, wenn auch meist in leichter Form. Seither sind Beobachtungen mitgeteilt, nach welchen sogar mehrere Jahre nach Verlassen der verseuchten Gegenden (nach Schroeder[43] 6 Jahre) oder nach Ueberstehen der Krankheit lebende Parasiten im Blute nachweisbar sind.

Diese Feststellung giebt die Erklärung, weshalb anscheinend gesunde Tiere die Krankheit in seuchenfreie Gegenden verschleppen können. Entweder können sie nämlich außer den Blutparasiten Zecken aus ihrer Heimat (*a*) mitbringen, welche sich an ihrem Blut infiziert haben und erst nach der Ankunft auf der gesunden Weide (*b*) abfallen. Im Falle die Bodenverhältnisse der letzteren und die klimatischen Bedingungen für die Zecken günstig sind, kommt es dann zu einer Entwicklung von Larven aus den Eiern der eingeschleppten infizierten Zecken und die Weide (*b*) ist damit zu einem Seuchenherd geworden. Es ist aber auch denkbar, dass die Tiere, ohne Zecken von (*a*) mitzubringen, die bis dahin gesunde Weide (*b*) verseuchen können, wenn nämlich auf dieser eine für die Entwicklung der Pyrosomen passende Zeckenart vorkommt. Die Zecken der Weide (*b*), welche bis zu der Ankunft des Tieres aus (*a*) keine Gelegenheit gehabt hatten, den Ansteckungsstoff aufzunehmen, infizieren sich an dem Blut des importierten Tieres, und vererben den Ansteckungsstoff auf ihre Nachkommen.

Da zum Zustandekommen der Erkrankung die beiden Faktoren, Pyrosoma und Zecke, notwendig sind, so erklärt sich auch, weshalb die Seuche einzelne Gegenden und Weiden bevorzugt, während sie in

Nachbargebieten völlig unbekannt ist. Nicht alle Bodenverhältnisse sagen nämlich der Zecke zu. Besonders scheint ein gewisser Grad von Feuchtigkeit für das Leben wenigstens des Ixodes reduvius Vorbedingung zu sein. Im Walde oder auf sumpfigen mit Gestrüpp (Erlen) bestandenen Niederungen finden sie die günstigsten Verhältnisse und daher sind Waldweiden und derartige Niederungen als Krankheitsherde gefürchtet.

Das gelegentliche Vorkommen der auf Pyrosomeninfektion beruhenden Hämoglobinurie bei Stallwirtschaft wird vermutlich auf gelegentliche Einschleppung von infizierten Zecken in die Ställe mit dem Futter oder mit der Streu (Waldstreu) zurückzuführen sein.

In welcher Beziehung zur Aetiologie und Epidemiologie der Hämoglobinurie der Rinder die bei anderen Tieren, vor allen Dingen Pferden, Schafen und Hunden sowie bei Hirschen gefundenen ähnlichen Parasiten der roten Blutkörperchen stehen, ist noch nicht festgestellt.

Symptomatologie.

Das erste Zeichen der erfolgten Infektion mit Pyrosomen besteht in dem Auftreten einer Temperaturerhöhung, die den übrigen Erscheinungen um mehrere Tage vorangehen kann, meist aber von Fressunlust und Mattigkeit begleitet ist.

Auf der Höhe der Krankheit beträgt die Körperwärme 40—42°. Die Steigerung hält mit täglichen Schwankungen mehrere Tage an, um im Falle eines günstigen Ausganges langsam zur Norm abzusinken. Ein plötzlicher Abfall unter die Norm, von Kräfteverfall begleitet, kommt bei hochgradiger Zerstörung der roten Blutkörperchen und als Vorbote eines gefahrdrohenden anämischen Zustandes vor.

Mit der Steigerung der Körperwärme geht eine starke Beschleunigung der Herzthätigkeit sowie der Atmung einher. Erstere bleibt in den ungünstigen Fällen auch nach dem Absinken des Fiebers bestehen und nimmt sogar noch zu, während die Atmungszahl mit der Temperatur unter die Norm sinkt.

Das auffallendste Symptom ist die Hämoglobinurie. Der Harn nimmt auf der Höhe der Krankheit eine dunkelrote, am besten mit Portwein zu vergleichende Farbe an, oder er wird schwarz wie Porter. Dabei besteht starker Harndrang. Der Harn ist von erhöhtem spezifischen Gewicht und eiweißhaltig; aus diesem Grunde schäumt er stark. Auch in Fällen, in denen es nicht zur Ausscheidung von Hämoglobin kommt, enthält der Harn oft Eiweiß. Rote Blutkörperchen finden sich im Sediment nicht vor. Die Ausscheidung des Blutfarbstoffes hält gewöhnlich mehrere Tage an, in den ungünstig verlaufenden Fällen meist bis zum Tode; bei günstigem Ausgang kehrt die normale Farbe allmählich wieder.

Die Hämoglobinurie ist kein steter Begleiter der Infektion mit Pyrosomen, sondern nur die Folge einer hochgradigen Zerstörung von Blutkörperchen. Ist diese gering, so genügt die Thätigkeit der Leber, um das Oxyhämoglobin in Bilirubin umzuwandeln und auszuscheiden. In solchen Fällen bilden das Fieber und Schwinden der Fresslust, vielleicht auch die Abnahme der Milchabsonderung die einzigen Krankheitserscheinungen. Uebersteigt dagegen der Untergang der roten Blutscheiben eine gewisse Grenze, so kann die Leber den sämtlichen Blutfarbstoff nicht mehr verarbeiten. Die Entfernung desselben aus dem Körper geschieht dann in Form von Methämoglobin durch die Nieren. Daneben tritt häufig starke ikterische Färbung der Schleimhäute ein.

Mit zunehmender Krankheit verarmt das Blut an Erythrocyten. Die Zahl derselben kann in 1 bis 2 Tagen von der normalen Höhe von etwa 6 Millionen im Kubikmillimeter in den ungünstigsten Fällen auf wenige hunderttausend sinken. Dementsprechend wird das Blut dünn, wässrig. Es scheidet bei der Gerinnung ein hämoglobinhaltiges Serum aus.

Außer den genannten Erscheinungen pflegen sich auch Störungen der Verdauungsthätigkeit, besonders Durchfall, einzustellen, der in den ungünstig verlaufenden Fällen einer hartnäckigen Verstopfung Platz macht. Die Milchsekretion nimmt gleichfalls ab; zuweilen ist die Milch rötlich gefärbt.

Bei den schwersten Fällen und bei zunehmender Anämie wird häufig Muskelzittern beobachtet.

Pathologische Anatomie.

Bei den Obduktionen an Hämoglobinurie gefallener Tiere finden sich zuweilen Oedeme und ikterische Färbung des Unterhautbindegewebes, besonders bei hochgradig entwickelter Anämie. Am Herzen sind Ekchymosen unter dem Epi- und Endokard vorhanden, in seltenern Fällen auch Trübungen oder beginnende Fettentartung der Muskelfasern. Die Lungen pflegen von Veränderungen frei zu sein. Die Milz ist hochgradig vergrößert, auf dem Durchschnitt von dunkelroter Farbe, die Pulpa zerfließlich. Die Vergrößerung beruht im wesentlichen auf Blutreichtum. Sehr charakteristische Veränderungen bietet zuweilen die Leber; sie ist vergrößert, auf der Schnittfläche von eigenartig gesprenkelter, bunter Zeichnung, das Centrum der Acini von gelblicher, die Peripherie von roter Farbe; oft ist das ganze Organ ikterisch gefärbt. Die Gallenblase enthält nach Smith & Kilborne (l. c.) sowie nach Koch (l. c.) häufig eine sehr dickflüssige Galle, deren Aussehen mit gekautem Gras verglichen ist. Die Nieren zeigen außer hämorrhagisch-ödematöser Durchtränkung des perirenalen Bindegewebes eine Verbreiterung und schwarzrote Färbung der Rindensubstanz; auf Druck lassen sie reichlich dünne rötliche Flüssigkeit austreten. In der Wand des Nierenbeckens werden häufig Hämorrhagieen gefunden. Die Harnblase enthält in frischen Fällen schwarzroten Harn. Die Schleimhaut des Labmagens ist hyperämisch zuweilen von Ekchymosen besetzt, die Mucosa der Därme hyperämisch.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergiebt, wie oben erwähnt, die Anwesenheit zahlreicher Parasiten, meist von runder Form, in den Kapillaren. Eigenartig ist das mikroskopische Bild von Leberschnitten. In ungefärbten Quetsch- oder Ausstrichpräparaten des Lebergewebes finden sich zuweilen Ausgüsse von Gallenkapillaren in Gestalt von blassgelben Y förmigen oder mehrfach verzweigten Gebilden. (Taf. V, Fig. 144.) Auf Schnitten erweist sich in diesen Fällen der Raum zwischen den Leberzellen besonders in der Mitte der Läppchen von eingedickter Galle erfüllt. Diese zuerst von Smith & Kilborne (l. c.) beschriebenen Veränderungen wurden von R. Koch (l. c.) in Ostafrika und in einem Fall auch von Kossel & Weber (l. c.) in Finnland beobachtet. Sie ist den akut tödlich verlaufenden Fällen eigentümlich. Im übrigen finden sich erhebliche Veränderungen nur noch in den Nieren. In den frischen Fällen sind die Kapillaren strotzend mit Blut gefüllt; die gewundenen Harnkanälchen enthalten rötliche Pigmentkörnchen und sind durch Exsudatmassen verstopft.

Diagnose.

Die Diagnose der Krankheit ist in den ausgesprochenen Fällen wegen des auffallenden Symptoms der Hämoglobinurie nicht schwer. Ist in einer Herde ein unzweifelhafter Fall festgestellt, so sind Tiere, welche Fressunlust, Mattigkeit, schwankenden Gang zeigen als verdächtig der gleichen Erkrankung zu betrachten.

Eine sichere Stellung der Diagnose wird durch die Untersuchung des Blutes bei etwa 800—1000 facher Vergrößerung ermöglicht.

Zu diesem Zwecke wird die Haut eines Ohres sorgfältig mit Alkohol eventl. auch noch mit Aether gereinigt und am besten mit einer Impflanzette oder einer Feder, deren eine Zinke abgebrochen ist, ein kleiner Ast einer Hautvene angestochen. Der hervorquellende (nicht zu große!) Blutstropfen wird auf der Mitte des Randes eines höchsens 0,08 mm dicken Deckgläschens aufgefangen. Dieser Rand wird dann schräg auf die Fläche eines anderen Deckgläschens aufgesetzt, so dass der Blutstropfen sich nach beiden Seiten verbreitet und wird schnell in der gleichen geneigten Stellung über die Fläche desselben hinweggezogen. Vor allen Dingen muss dafür gesorgt werden, dass die Deckgläser völlig fettfrei sind. Auch einen mit Alkohol und Aether gereinigten Objektträger kann man mit Vorteil der Länge nach mit dem mit Blut beschickten Deckgläschenrand überstreichen. Zum Halten des Deckgläschens bedient man sich am besten der von Ehrlich für diesen Zweck angegebenen leicht federnden Pinzette. Das Auffangen und Ausstreichen des Blutes, sowie das Trocknen der Präparate an der Luft muss sehr schnell vor sich gehen, da die Blutkörperchen des Rindes, besonders bei schweren anämischen Zuständen, sehr empfindlich sind und leicht schrumpfen.

Vor der Färbung wird das Trockenpräparat fixiert, am besten durch Einlegen in Alcohol absolutus 25 Minuten lang. Die Fixierung in der Flamme ergiebt sehr ungleichmäßige Resultate. Brauchbar ist auch die Erhitzung auf der Ehrlichschen Kupferplatte.

Zur Färbung bedient man sich am besten des Löfflerschen Methylenblaus oder einer verdünnten wässerigen Boraxmethylenblaulösung (2% Methylenblau, 5% Borax). Die roten Blutkörperchen müssen nach der Färbung einen grünlichen Farbton zeigen, die Parasiten dunkelblau gefärbt sein. Längeres Abspülen mit Wasser nach dem Abgießen der Farblösung ist zu vermeiden. Die Anwendung von Differenzierungsmitteln ist bei richtiger Herstellung des Präparats meist überflüssig. Ist sie wegen zu starker Färbung des Grundes erforderlich, so erfolgt sie zweckmäßig durch Abspülen des Präparates in einer zweiprozentigen wässrigen Lösung von Methylal.

Die charakteristische Doppelform der Parasiten wird auch in frischen Fällen beim Texasfieber und bei der nordeuropäischen Hämoglobinurie niemals vermisst. Daneben finden sich zahlreiche einzeln liegende Parasiten verschiedener Größe von rundlicher oder seltener länglich gestreckter Form. (Tafel. I, Fig. 141—143.) Die Zahl der mit Parasiten besetzten Blutkörperchen ist im Beginn der Krankheit spärlich, auf der Höhe derselben häufig sehr groß, bei eintretender Genesung schnell sinkend.

Ein genaueres Bild von der Struktur des Parasiten ergiebt die Färbung nach Romanowsky; sie ist jedoch für die Zwecke der Diagnose überflüssig und erfordert besondere Fertigkeit gerade beim Pyrosoma.

Für das Aufsuchen sehr vereinzelter Parasiten ist sie vortrefflich geeignet, da der Gehalt der Pyrosomen an Chromatin ohne weiteres ihre Unterscheidung von Blutplättchen oder Verunreinigungen gestaltet.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes in den Fällen von starker Hämoglobinurie ergiebt neben der Anwesenheit von Pyrosomen das Vorhandensein von Mikrocyten, Megalocyten, von Normo- (Farbentaf., Fig. 23) und Megaloblasten und von Erythrocyten, deren Protoplasma zahlreiche mit Methylenblau färbbare Körnchen enthält (Fig. 28) und die daher wie getüpfelt aussehen. Besonders, wenn das Tier in die Rekonvaleszenz eintritt, pflegt der Reichtum des Blutes an solchen abnormen Formen groß zu sein. Dann findet man auch Veränderungen des Kerns in den kernhaltigeu roten Blutkörperchen, Auffaserung (Fig. 25) sowie völlige Zersprengung desselben in mehrere Teile (Fig. 24, 26), ferner Kernaustritt und freie Kerne. Die übrig bleibenden rundlichen Kernreste in den Erythrocyten können leicht mit rundlichen Parasiten verwechselt werden. Sie unterscheiden sich von ihnen dadurch, dass sie sich mit Methylenblau intensiv schwarzblau färben und dass sie bei der Romanowskyschen Methode die Farbe des Kerns (rotviolett) (Fig. 27) annehmen. Im Gegensatz zu ihnen färben sich die oben erwähnten Körnchen, mit denen einzelne Blutscheiben dicht besetzt sind, bei der Behandlung nach Romanowsky blau (Fig. 28); die Parasiten dagegen sind durch ihren Gehalt an Chromatin kenntlich.

Das massenhafte Auftreten der von Smith & Kilborne beschriebenen Gebilde (coccus like bodies) in den roten Blutkörperchen bei chronischem Verlaufe der Krankheit ist bisher von anderen Forschern nicht beobachtet worden.

Zum Nachweis des Blutfarbstoffes im Harn bedient man sich in zweifelhaften Fällen am besten der spektroskopischen Untersuchung des mit Wasser verdünnten Harns und der Hellerschen Probe.

Prognose.

Die Prognose der Hämoglobinurie ist wechselnd. Bei manchen Ausbrüchen fallen 40—60 % der erkrankten Tiere; in anderen Epidemieen übersteigen die Verluste nicht 20 %. Kälber überstehen die Krankheit gewöhnlich leicht, während starke Stiere und ältere Kühe ihr zum Opfer fallen. Im allgemeinen pflegt die Mortalität in der heißen Jahreszeit am höchsten zu sein.

Starke, anhaltende Hämoglobinurie ist stets ein bedenkliches Zeichen, doch sieht man trotzdem oft noch Tiere unerwartet genesen, während andre, anscheinend minder schwer ergriffene, plötzlich unter rapidem Kräfteverfall zu Grunde gehen. Hochgradige Anämie bleibt zuweilen auch nach Verschwinden des Blutfarbstoffes aus dem Harn bestehen und ist als sehr ernstes Zeichen aufzufassen. Derartige Tiere erliegen der Seuche oft noch nach 8 Tagen oder darüber, während gewöhnlich der der Tod etwa 3—5 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome erfolgt.

Therapie.

Die Behandlung beschränkt sich gewöhnlich auf Darreichung von Abführmitteln (Glaubersalz), in den Fällen von hartnäckiger Obstipation oder von Analepticis bei drohendem Herzkollaps. Zu erwähnen ist, dass

von Hellens[14] günstige Resultate mit Chininbehandlung erzielt haben will in einmaligen oder wiederholten Dosen von 20—25 g per os. Kragerüd (l. c.) empfiehlt den Tieren nach Abbürsten des Felles mit kaltem Salzwasser intravenös 100—150 g 1 proz. wässriger Formalinlösung oder Lösung von Argentum colloidale zu injizieren, ihm dann per os einen Esslöffel einer Mischung von Acid. carbolic. und Lysol à 10 und Spiritus frumenti 100 in einem halben Liter Wasser jede Stunde, bis der Harn klar ist, zu verabfolgen. Bei starker Diarrhöe giebt Kragerüd Eisen, bei starker Anämie intravenöse Injektion von 1—2 Liter physiologischer Kochsalzlösung.

Für reichliche Zuführung frischer Luft muss gesorgt werden. Die Tiere dürfen jedoch, wenn irgend angängig, nicht auf der Weide bleiben, sondern müssen in einem möglichst luftigen und kühlen Stall untergebracht werden.

Prophylaxe.

Wie aus dem obengesagten hervorgeht, lässt sich die Krankheit mit ziemlicher Sicherheit vermeiden, wenn man die Tiere im Stalle hält, statt sie auf die Weide zu schicken. Da diese Maßregel jedoch nicht allgemein durchführbar ist, so müssen andere Maßnahmen an ihre Stelle treten.

Morgan[8] empfiehlt die gefährlichen Weiden mindestens einen Sommer hindurch nicht von Vieh beweiden zu lassen, damit den Zecken die Möglichkeit zum Blutsaugen und damit zur Weiterentwicklung genommen wird. Er konnte beobachten, dass eine Weide in Baton Rouge von Zecken (Rhipicephalus) befreit war, nachdem 2 Jahre hindurch keine Rinder, sondern nur Pferde und Maulesel auf ihr geweidet hatten.

Es ist auch nicht zu bezweifeln, dass besonders unter europäischen Verhältnissen durch regelmäßiges tägliches Absuchen und Vernichtung der vollgesogenen geschlechtsreifen Zecken allmählich die Zahl der Zecken auf nicht zu ausgedehnten Weiden vermindert werden kann. Die Durchführung dieser Maßregel erfordert jedoch große Sorgfalt und Ausdauer. In Australien und Jamaica (Williams[50]) hat man beobachtet, dass gewisse Vögel die vollgesogenen Zecken mit Vorliebe verspeisen und dass sie den Herden folgen, um den Rindern die Zecken abzusuchen. Lignières[29] empfiehlt die Anpflanzung von Luzerne, um die Zecken von den Weiden zu vertreiben.

Das Trockenlegen, oft schon das Einzäunen sumpfiger Stellen soll an manchen Orten in Finnland zu einem völligen Verschwinden der Seuche geführt haben.

Am meisten ist natürlich Vorsorge zu treffen, dass nicht Tiere aus verseuchten Gebieten die Krankheit in gesunde Gegenden verschleppen. Zu diesem Zwecke hat man in Amerika versucht, die Tiere vor der Ausfuhr aus dem endemischen Herd der Seuche von Zecken zu befreien und damit die Möglichkeit der Uebertragung auf gesunde Tiere zu beseitigen. Wegen der großen Verheerungen, welche die Einschleppung des Texasfiebers unter den Rinderherden der Nordstaaten verursacht hat, ist die Ausfuhr von Vieh aus den Südstaaten an die Bedingung geknüpft, dass die Tiere vor der Ausfuhr von Zecken befreit werden. Hierfür soll sich ein Verfahren bewährt haben, darin bestehend, dass man die Tiere zwingt, ein mit einer geeigneten öligen Flüssigkeit gefülltes Basin zu durchschwimmen. Man hat zu diesem Zwecke sogenannte dipping-stations eingerichtet. Die Flüssigkeit besteht entweder ganz aus Oel (Paraffinöl,

Extra dynamo Oil) oder aus Wasser, auf dessen Oberfläche eine Schicht Baumwollsamen- oder Mineralöl schwimmt, oder es sind ihr außer Oel noch andere Substanzen beigemengt wie z. B. Schwefelblume, Arsenik, Tabaksextrakt. Die Hauptwirksamkeit kommt vermutlich dem Oel zu, welches die Tracheen der Zecken verstopft und ihnen somit die Luftzufuhr abschneidet. Nach manchen Beobachtern muss das Bad wiederholt werden, da die Larven widerstandsfähiger sind als die spätern Entwicklungsstadien. Gewöhnlich folgt das zweite Bad nach Ablauf etwa einer Woche; während dieser Zeit haben sich die Larven des Rhipicephalus zu Nymphen weiterentwickelt. Die besten Ergebnisse auch bei Larven soll in Amerika das mit Schwefelblumen gemischte Extra dynamo oil geliefert haben, welches in der oben erwähnten amerikanischen Verordnung über die Ausfuhr von Vieh aus den Südstaaten*) vorgeschrieben ist und dessen einmalige Anwendung genügen soll, um Zecken aller Stadien abzutöten (Sajó, l. c.).

Allerdings ist das Oelbad auch auf die Rinder nicht ganz ohne Einfluss. Man hat beobachtet, dass Tiere aus den Südstaaten, wenn sie nach dem Oelbad den Einwirkungen großer Hitze oder stärkerer Abkühlung ausgesetzt sind, schwer erkranken und zwar an Texasfieber (Sajó). Von den dem Oelbad unterworfenen Tieren erliegt daher häufig ein gewisser Prozentsatz der Krankheit.

Diese Thatsache ist um so interessanter, als es sich um Tiere handelt, die aus den von Texasfieber stets heimgesuchten Gegenden kommen, dort aber sich der Krankheit gegenüber anscheinend völlig refraktär verhalten hatten. Eine Erklärung für diese Erscheinung geben uns die bei der Besprechung der Epidemiologie mitgeteilten Thatsachen über die Immunitätsverhältnisse bei der Hämoglobinurie. Es handelt sich in solchen Fällen um Tiere, die einen gewissen Grad von Immunität durch überstandene leichte Infektionen erworben hatten, in deren Körper jedoch der Parasit in vermehrungsfähigem Zustande weiter lebte. Wie oben erwähnt, genügt in solchen Fällen eine hinzutretende Schädigung des Organismus, um den labilen Immunitätszustand zu stören und den Parasiten das Uebergewicht zu verleihen. Vermutlich wird die Beeinflussung der Hautperspiration und der Wärmeabgabe durch das Bad und die auf der Oberfläche der Haut zurückbleibende Oelschicht hierbei eine Rolle spielen.

Ferner ist der Versuch gemacht worden, die durch die Krankheit verursachten Verluste durch Schutzimpfungen zu vermindern.

Bereits Smith & Kilborne (l. c.) stellten durch Versuche fest, dass Tiere, welche die Infektion mit Pyrosomen überstanden haben, in vielen Fällen im folgenden Jahr der Ansteckung ausgesetzt werden können, ohne zu erkranken. Allerdings verlieh eine einmalige Erkrankung an Texasfieber den Tieren aus den Nordstaaten d. h. den von der Seuche nicht befallenen Gegenden, keinen absoluten Schutz; denn eine gewisse Anzahl derselben wurde, wenn sie später der natürlichen Infektion ausgesetzt wurden, trotzdem befallen und ein Teil von ihnen erlag sogar. Dagegen ging aus den Versuchen in Uebereinstimmung mit den früheren Beobachtungen hervor, dass Tiere, welche in den Südstaaten, also dem verseuchten Gebiet, aufgewachsen waren, der natürlichen Infektion ohne Gefahr ausgesetzt werden konnten. Es ergab sich demnach, dass die Durchseuchung in früher Jugend einen wirksameren Schutz verleiht als

*) Veröffentlichungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes, 1898, S. 12.

das Ueberstehen in späterem Lebensalter. Smith & Kilborne bezweifelten daher, dass durch künstliche Uebertragung der Krankheit auch ausgewachsenen Tieren seuchenfreier Herkunft eine für praktische Zwecke ausreichende Widerstandsfähigkeit gegen die spätere natürliche Infektion verliehen werden könne. Sie empfahlen, um Impfverluste zu vermeiden, eine Infektion mit Pyrosomen zu Schutzimpfungszwecken jedenfalls nur in der kälteren Jahreszeit vorzunehmen entweder dadurch, dass man die Tiere der natürlichen Infektion auf Weiden aussetzt, oder indem man sie mit parasitenhaltigem Blut impft.

Schröder[43] führte im Herbste 1895 bei nordamerikanischem Vieh Schutzimpfungen aus mit Hilfe der intravenösen Injektion von 10 ccm Blut, das von drei verschiedenen aus den Südstaaten im Frühjahr desselben Jahres bezw. vor sechs Jahren eingeführten Tieren stammte. In allen 11 Fällen hatte die Schutzimpfung eine Infektion mit Pyrosomen und mehr oder weniger heftige Erkrankungen zur Folge. Im nächsten Frühjahr wurden 9 der Tiere nach den Südstaaten auf die Weide geschickt, zugleich mit 5 Kontrolltieren. Die letzteren erkrankten sämtlich an Texasfieber und 4 von ihnen starben, während die schutzgeimpften Tiere teils völlig gesund blieben, teils leichte Anfälle überstanden. Diejenigen Tiere, welche nach der Schutzimpfung schwerer erkrankt gewesen waren, schienen der natürlichen Infektion gegenüber widerstandsfähiger zu sein als solche, welche nur eine leichte Impfreaktion gezeigt hatten.

Von Hellens[23] konnte bei seinen im Jahre 1896 ausgeführten Uebertragungsversuchen bei der Rinderhämoglobinurie in Finnland feststellen, dass eine durch Injektion von infektiösem Blut hervorgerufene Erkrankung die Tiere gegen eine zweite Einspritzung virulenten Blutes unempfindlich macht. Er wies auf die Möglichkeit der Verwertung dieser Thatsache für die Zwecke der Schutzimpfung hin. Ebenso gelang es R. Koch in Ostafrika Rinder durch Injektion von Blut leicht erkrankter Tiere gegen eine spätere schwere Infektion zu festigen.

Die ausgedehntesten Erfahrungen über Schutzimpfungen gegen die Rinderhämoglobinurie mit Hilfe der Einspritzung von defibriniertem parasitenhaltigen Blut liegen aus Australien vor. Nach Pound[37, 38] und Tidswell[18] haben sich dieselben im allgemeinen bewährt, wenn auch Verluste nicht völlig vermieden sind.

In Australien nimmt man die Schutzimpfung meist in der Weise vor, dass man den Tieren 5 cm defibriniertes Blut von Rindern (oder nach Pound besser Kälbern), welche eine Erkrankung überstanden haben, subkutan injiziert. Solches Blut wird als recovered blood bezeichnet im Gegensatz zu virulent blood d. i. Blut entzogen auf der Höhe der Krankheit. Ersteres ruft im allgemeinen einen milderen Anfall hervor. Nach der Einspritzung muss eine Erkrankung eintreten, wenn anders eine Widerstandsfähigkeit gegen natürliche Ansteckung erworben werden soll. Den Grad dieser Erkrankung kann man jedoch nur unvollkommen beeinflussen und daher pflegt ein gewisser Impfverlust unvermeidlich zu sein, der meist etwa 3—4 % betragen soll, unter ungünstigen Verhältnissen aber erheblich höher (bis zu 25 %) ausfallen kann. Ein absoluter Schutz wird durch die Impfung nicht verliehen, denn ein gewisser Prozentsatz der Tiere erkrankt, wenn sie der natürlichen Infektion ausgesetzt werden, unter Umständen sogar mit tödlichem Ausgang. Die Summen der Impfverluste und der späteren Todesfälle ist jedoch nach den australischen Erfahrungen geringer als die Zahl der bei nicht geimpften Tieren unter gleichen Bedingungen zu erwartenden tödlichen

Erkrankungen. Das Blut, welches zu den Schutzimpfungen Verwendung findet, muss möglichst frisch, jedenfalls nicht älter als 2—3 Tage sein und die Tiere müssen nach vorgenommener Impfung unter den ihnen gewohnten Verhältnissen gut gehalten werden. Die Anwendung des Verfahrens wird empfohlen für Bestände, welche von der Krankheit bedroht sind, z. B. in Gegenden, durch welche häufig Transporte von Vieh aus verseuchten Gebieten kommen oder in welche solches Vieh eingeführt wird. An Stelle von Blut infizierter Tiere benutzte DODSON[9] zur Schutzimpfung den Inhalt der Verdauungsschläuche von Zecken, die sich mit infiziertem Blut vollgesogen hatten.

LIGNIÈRES[27] misst den Schutzimpfungen mit Hilfe des Blutes von rekonvaleszenten Tieren keine praktische Bedeutung bei, da die Verluste durch die Impfung unkontrollierbar sind. Er hat selbst eine Schutzimpfungsmethode[27, 29, 12a] gefunden, über deren Einzelheiten er jedoch nur Andeutungen macht. Nach einem Bericht[12] über die vor einer Kommission in Buenos Aires vorgeführten Versuche handelt es sich jedenfalls auch um eine aktive Schutzimpfung mit einem Impfstoff, der lebende Parasiten enthält. Mit welchem Grad von Sicherheit hierbei eine gleichmäßigere bezw. leichter kontrollierbare Impfreaktion erzielt wird und inwieweit daher das LIGNIÈRESsche Verfahren vorzuziehen ist, lässt sich wegen der Geheimhaltung der Methode durch den Autor nicht beurteilen.

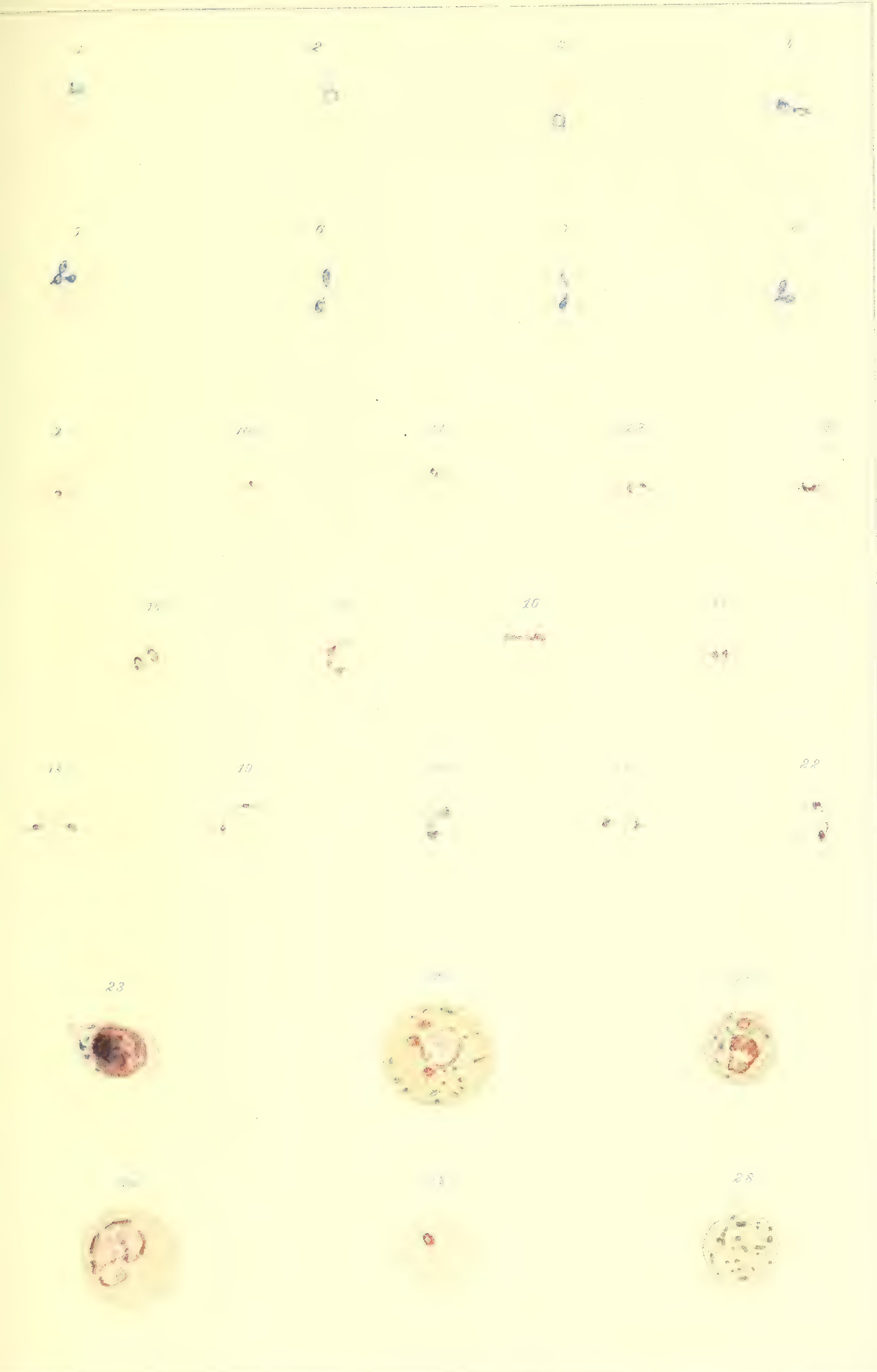
Nach den vorliegenden Mitteilungen ist nicht zu bezweifeln, dass eine wirksame Schutzimpfung besonders von Kälbern gegen das Pyrosoma erreicht werden kann. Die Schutzimpfung mit Blut hat vor allen Dingen dann seine Berechtigung, wenn man gezwungen ist, Tiere aus seuchenfreien Bezirken in endemische Herde einzuführen.

Was die passive Schutzimpfung mittelst Serum von Tieren, welche die Pyrosomeninfektion überstanden haben, anbetrifft, so hat solches Serum keine Schutzkraft, wie u. a. aus den Erfahrungen von DODSON[9], sowie von CONNAWAY & FRANCIS[7] hervorgeht.

Litteratur.

[1] BABES, Etiologie de l'hémoglobinurie bactérienne du bœuf. Ann. de l'Institut de pathologie et de bacteriologie de Bukarest, Bd. 1, 1888/89. — [2] Ders., Sur l'hémoglobinurie bacteriénne du bœuf. Compt. rend. de l'académie des sciences, 1888 u. 1890. — [3] Ders., Bemerkungen über die seuchenhafte Hämoglobinurie. Verhandl. des X. internat. med. Kongr., 1890. — [4] Ders., Die Aetiologie der seuchenhaften Hämoglobinurie des Rindes. Virch. Arch., Bd. 115, pag. 81. — [5] CELLI & SANTORI, Die Rindermalaria in der Kampagna von Rom. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897. — [6] CLAUDE & SOULIÉ, Contribution à l'étude de la Piroplasmose bovine en Algérie (Bull. de la soc. centr. de méd. vét., 1901). — [7] CONNAWAY & FRANCIS, Texasfever. Agricult. Exper. Station university of the state of Missouri, Bullet. No. 48, Oct. 1899. — [8] DALRYMPLE MORGAN & DODSON, Cattle tick and Texasfever. Bullet. of the agricult. experim. station of Louisiana state university. Second Series No. 51, 1898. — [9] Dies., ibid., No. 57, 1899. — [10] Das Texasfieber. Gutachten der Technischen Deputation für das Veterinärwesen. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., 1901, Bd. 27. — [11] DOFLEIN, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Jena 1901. G. Fischer. S. 150 ff. [12] Expériences officielles de vaccination contre la tristeza à Buenos Aires. Extr. du recueil de méd. vét., 1900. — [12a] NOCARD & MOUSSU, Expériences de vaccination contre la »Tristeza«; Bulletin de la soc. centr. de méd. vét. Paris 1900. — [13] GORDON, Results of dipping tests. Queensland agricult. Journal, Oct. 1900. — [14] O. v. HELLENS, Chinin sasom medel emot hämoglobinurie hos notkreatur (Vortrag, Helsingfors 98). Wiborg, N. A. Zilliacus' tryckeri, 1898. — [15] HUNT, Notes on the natural history and prevention of Texas fever. Brisbane 1898. Edmund Gregory. — [16] Ders., Progress report on the reproductive forms of the microorganism of tick fever with some observations on the relationships and nomenclature of that disease.

Queensland agricult. Journal, Dez. 1897. — [16a] Hunt & Collins, Report on tick fever, Brisbane 1896, E. Gregory. — [17] Jackschath, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1899, Nr. 49, S. 591. — [18] Ders., Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, S. 585ff. — [19] Koch, Robert, Reiseberichte über Texasfieber u. s. w. Berlin 1898, Julius Springer. — [20] Kossel & Weber, Ueber die Hämoglobinurie der Rinder in Finland. Arbeit. Kais. Ges.-Amt, Bd. 17, 1900. — [21] Kragerüd, Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 5, 1901. — [22] Krogius & v. Hellens, Sur les hématozoaires de l'hémoglobinurie des bœufs. Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol., 1894. — [23] Dies., Bidrag tiel utredande of bloodstallnings-sjukdomens natur, orsaker och Behandling. Helsingfors, J. C. Frenchell & Sons, 1896. — [24] Kröning, Zeitschr. f. Veterinärk., 1901. — [15] Laveran & Mesnil, De la longue conservation à la glacière des trypanosomes du rat etc. Compt. rend. des séances et mém. de la soc. de biol. Paris 1900, S. 816. — [26] Laveran & Nicolle, Contribution à l'étude du Pirosoma bigeminum. Compt. rend. des séances de la soc. de biolog., 1899. — [27] Lignières, XIII. Congrès international de médecine. Compt. rend. de la sect. de bacteriol. et parasitol., p. 108, Paris 1900. — [28] Ders., Sur l'hémiglobinurie bovine observée en France. Bulletin de la société centrale de médecine vétérinaire, Bd. 18, neue Serie, p. 917, Paris 1900. — [29] Ders., La »tritteza« ou malaria bovine dans la république Argentine. Buenos Aires 1900. — [30] Ders., Sur la Tristeza. Ann. Pasteur, 1901, No. 2. — [31] Ders., Transmission expérimentale de la Tristeza. Recueil de médecine vétérinaire, 1900, pag. 818. — [32] Ders., Nouvelle contribution à l'étude de la Tristeza ou piroplasmose bovine. Recueil de médecine vétérinaire, 1901, u. La revista veterinaria. — [33] Morgan, Ticks and tick fever. Bulletin of the agricult. experim. station of the Louisiana State University. Sec. Ser. No. 56, 1899. — [34] Neumann, Revision de la famille des Ixodidés. Mém. de la soc. zool. de France, 1897 u. 1899. — [35] Nevermann, Der Parasit des Blutharnens der Rinder. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901. — [36] Nicolle & Adil Bey, Première note sur la malaria des bovidés. Ann. Past., 1899. — [37] Pound, Preventive inoculation for tick fever. Brisbane 1897, Edmund Gregory. — [38] Ders., Observations on ticks and tick fever at the Indooroopilly experiment station etc. Queensland agricult. Journal, 1899. July. — [39] Report of the New York state cattle commissioners for the year, 1868. — [40] Sajó, Neuere Daten über das Texasfieber, verglichen mit menschlichen Krankheiten. Prometheus 1901, S. 35, 49. — [41] Sambon, Ticks and tick fever. Journ. of trop. med., 1900. — [42] Sanfelice & Loi, Sull' etiologia della ematinuria dei bovini in Sardegna. Med. Zooiatr., 1895. — [43] Schroeder, Inoculation to produce immunity from Texas fever in Northern cattle. XV. annual. report of the bureau of animal industry for 1898. — [44] Ders., Experiments with Texas fever and southern cattle ticks. XVI. annual report of the bureau of animal industry, 1899. — [45] Smith, Theobald, Die Aetiologie der Texasfieberseuche des Rindes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, S. 511, 1893. — [46] Smith & Kilborne, Investigations into the nature, causation and prevention of Texas or southern cattle fever. U. S. Department of Agricult. Bureau of animal industry, Bulletin No. 1, Washington 1893. — [47] Starcovici, Bemerkungen über den durch Babes entdeckten Blutparasiten u. s. w. Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 14. — [48] Tidswell, Report on protective inoculation against tick fever. Sidney 1899 bezw. 1900, W. A. Gullick. — [49] Weisser & Maassen, Zur Aetiologie des Texasfiebers. Arbeit. Kais. Ges.-Amt, Bd. 11, 1895. — [50] Williams, Veterinary Journal, 1896. — [51] Ziemann, Ueber Malaria und andere Blutparasiten u. s. w. Jena 1898, G. Fischer. — [52] Ders., Ueber das Vorkommen der seuchenhaften Hämoglobinurie (des sogen. Texasfiebers in Deutschland. Deutsche med. Wochenschr., 1901. — [53] Friedberger & Fröhner, Spec. Pathologie und Therapie der Haustiere. Stuttgart 1900.



Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Lithographie v. E. Schaal, Jena

XIV.

Die pathogenen Protozoën
(mit Ausnahme der Hämosporidien).

Von

F. Doflein und **S. v. Prowazek**
in München in Rovigno.

Mit 81 Figuren im Text.

Die Verfasser dieses Abschnittes haben es für richtig gehalten, sich auf denjenigen Teil des Stoffes zu beschränken, welcher für den Mediziner als Forscher und Praktiker von Wichtigkeit ist. Daher wurden im allgemeinen Teil alle diejenigen Dinge zu erklären gesucht, welche bei der Untersuchung Schwierigkeiten bereiten können, ferner wurde stets auf die offenen Fragen hingewiesen und die allgemeinen Beziehungen der parasitischen Protozoën erörtert, um zu Untersuchungen besonders an den pathogenen Formen anzuregen. Aehnlich wurde im speziellen Teil vorgegangen, doch konnte hier naturgemäß mehr auf Einzelheiten eingegangen werden.

Dass im speziellen Teil nur auf die Krankheitserreger des Menschen und der Nutztiere Rücksicht genommen wurde, entspricht dem Zweck dieses Handbuchs und war auch bei der kurzen Zeit, welche den Verfassern für die Abfassung zu Gebote stand, nicht anders möglich.

I. Allgemeiner Teil.*)

Es ist unmöglich den Stamm der einzelligen Organismen reinlich in zwei große Gruppen, die einzelligen Tiere und einzelligen Pflanzen, zu scheiden. Protophyten und Protozoën sind durch zahlreiche Uebergänge miteinander verbunden und auch die Grenzen gegenüber den Reichen der vielzelligen Pflanzen und Tiere, den Metaphyten und Metazoën sind nicht ganz scharf gezogen.

Bei den parasitischen Protozoën haben sich weniger Zweifel über ihre Zugehörigkeit zum Tierreich erhoben, als bei manchen ihrer freilebenden Verwandten. Die eigenartige Ernährungsweise der echten

*) Der allgemeineTeil ist von DOFLEIN bearbeitet worden.

Parasiten, die lebhafte Beweglichkeit, welche wenigstens in gewissen Perioden des Lebens alle Arten auszeichnet, sowie die Verwandtschaft mit freien Formen von ausgesprochen tierischer Ernährungsweise ließen solche Zweifel nicht zur Kraft kommen. Nur bei den Sporozoën ist eine Entscheidung schwerer zu fällen, da ihre Abstammung vorläufig noch ganz dunkel ist. Jedenfalls haben wir aber ein größeres Recht, wenn wir sie als Tiere bezeichnen, als wenn wir in ihnen Pflanzen erblicken wollten.

Die Frage ist im übrigen bedeutungslos, wenn wir uns nur vor Augen halten, dass die Einzelligen eine große Abteilung der Organismen bilden, in welcher tierische und pflanzliche Organisation noch nicht zur strengen Abgrenzung gekommen sind, in der manche Formen sich noch gleichzeitig in der Weise der Pflanzen und der Tiere ernähren z. B. gewisse Flagellaten.

Parasitische Protozoën sind also einzellige Organismen von tierischer Verwandtschaft, welche an oder in anderen Organismen parasitieren.

Pathogene Protozoën sind solche parasitische Protozoën, welche durch ihren Parasitismus den Organismus ihres Wirtes derartig schädigen, dass er erkrankt und eventuell stirbt.

In den nachfolgenden allgemeinen Beobachtungen sollen zunächt Angaben über den Bau, die Funktionen und die Lebensweise parasitischer und pathogener Protozoën gemacht werden. Es mussten die harmlosen Parasiten und vielfach auch freilebende Formen zur Darstellung mit herangezogen werden, da die pathogenen Formen noch nicht hinreichend erforscht sind.

A. Morphologie.

I. Protoplasma und Zellkern.

Der Bau der Protozoën ist seiner äußeren Erscheinungsweise nach ein sehr verschiedenartiger. Stets gelingt es aber an einem Protozoon die Elemente nachzuweisen, welche zu den Bestandteilen einer Zelle gehören.

Wir unterscheiden somit am Körper eines Protozoon:

1. das Protoplasma*),
2. einen oder mehrere Zellkerne, oder die auf gewissen Stadien sie vertretenden Chromidien.

Protoplasma nennen wir die Grundsubstanz aller tierischen und pflanzlichen Zellen. Es ist ein kompliziertes Gemisch von zahlreichen organischen Substanzen, von Salzen und Wasser. Als wichtigste Bestandteile und Träger des Lebens betrachtet man die Eiweißverbindungen (Proteïne), welche es enthält.

Außer seiner chemischen Zusammensetzung ist für das Protoplasma der lebenden Zelle eine sichtbare Struktur charakteristisch, welche bei vielen Protozoën sehr deutlich zu erkennen ist. Diese Struktur ist nicht zu verwechseln mit gewissen hypothetischen unsichtbaren Strukturen, welche von den verschiedensten Theorieen des Lebens im Protoplasma angenommen werden.

*) Diese Bezeichnung hat heutzutage das früher oft im gleichen Sinne angewandte Wort »Sarkode« fast vollständig verdrängt.

Die sichtbare Mikrostruktur des Protoplasmas lässt diese Masse in zwei Substanzen von verschiedenartigen physikalischen und chemischen Eigenschaften getrennt erscheinen. Es sind dies

1. das Spongioplasma, oder die Gerüstsubstanz, welche von kolloïdaler zäher Beschaffenheit ist und
2. das Hyaloplasma, oder die Zwischenflüssigkeit, welche bei weitem beweglicher und flüssiger ist, als die erstere.

Das Protoplasma stellt eine Mischung dieser beiden Substanzen, nach Art einer Emulsion, dar. Als solche ist sie den von PLATEAU aufgestellten Gesetzen unterworfen.

Dies wird bei der Untersuchung von Zellen dadurch erkennbar, dass die Leibessubstanz im wesentlichen eine schaumige (alveoläre) Mikrostruktur besitzt. Wie in Fig. 1 erkennbar ist, stoßen gesetzmäßig je 3 Waben mit ihren Wänden aneinander, wobei noch vielfach kleine Zwickelwaben an den Knotenpunkten auftreten können. Wo das Protoplasma an die Außenfläche der Zelle herantritt oder, wo es im Innern derselben feste Körper oder Flüssigkeitstropfen umschließt, ordnen sich die Alveolen zu einem, dem Rande parallelen Alveolarsaum an.

Bei vielen Protozoën ist diese Struktur leicht zu beobachten und sie wird dem Untersucher derselben an lebenden und an gut konservierten Objekten oft entgegentreten.

Außerdem findet man auch in den Außenschichten besonders der Pseudopodien mancher Formen Teile aus homogenem Protoplasma, welches ganz aus Spongioplasma zu bestehen scheint, und dessen feinere Struktur bisher der Analyse trotzt.

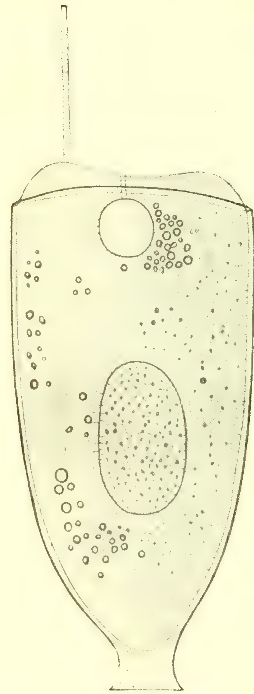


Fig. 1. Schaumstruktur bei einer Suktorie (nur auf der rechten Seite ausgeführt; nach BÜTSCHLI).

An der Oberfläche des Körpers der Protozoën befindet sich eine Schicht von dichterem, zäherem Protoplasma, das Ektoplasma, welches sich von dem wasserreicheren, flüssigeren und daher beweglicheren Entoplasma meist deutlich abhebt.

Das Ektoplasma scheidet in manchen Fällen Hüllschichten, Panzerbildungen u. dgl. ab. Auch die Haftorgane, von denen später die Rede sein wird, sind Ausscheidungen des Ektoplasmas.

Die Vakuolen, welche sowohl das Ekto- als auch das Entoplasma enthält, und welche besonders in letzterem oft große Dimensionen erreichen, sind nicht mit den Alveolen der feineren Plasmastruktur zu verwechseln, von denen bisher die Rede war. Die Dimensionen der Alveolen erreichen nur 1 bis wenige Tausendstel Millimeter.

Die Vakuolen sind größere vom Protoplasma umschlossene Flüssigkeitstropfen, welche im Stoffwechsel der Protozoën eine große Rolle spielen.

Außer den oben genannten Elementarbestandteilen des Protoplasmas kommen in den Protozoënzellen nicht selten fädige, fibrilläre Differenzierungen vor. Es sind dies Bildungen, welche speziellen Funktionen

dienen, wie z. B. die Myocytfibrillen einer örtlichen Steigerung der Kontraktionsfähigkeit. (Fig. 2. Halbschematische Figur einer Euplotes mit zu den Cirrenbasen verlaufenden Fibrillen).

Sie stellen Bestandteile des lebenden Protoplasmas dar und es ist oft schwer oder unmöglich sie von den Elementarbestandteilen desselben zu trennen.

Im Gegensatz zu ihnen betrachtet man gewisse Granulationen — feinste Körner oder Tröpfchen — welche in den aus Spongioplasma gebildeten Wabenwänden vorkommen, als nicht zur eigentlichen lebenden Substanz gehörig, sondern als Vorbereitungsstadien und Endprodukte des Stoffwechsels: also als Stoffteilchen, welche noch verdaut oder schon wieder ausgeschieden werden sollen.

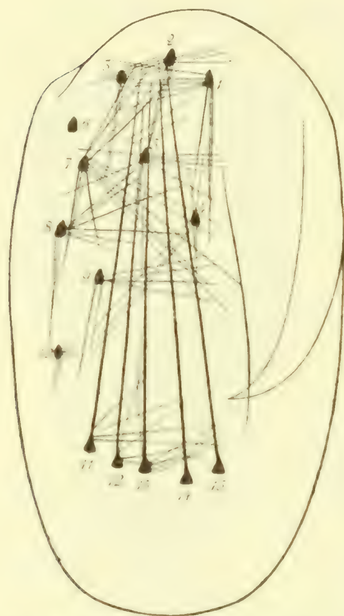


Fig. 2. Fibrilläre Differenzierungen bei dem Ciliaten Euplotes harpa. 1—15 Ansatzpunkte der Cirren (nach Prowazek).

Aehnliche, jedoch meist größere Gebilde finden sich oft in dem Hyaloplasma der Alveolen.

Dieselben fallen dem Beobachter nicht selten dadurch auf, dass sie sich in lebhaft wimmelnder, tanzender Bewegung befinden. Man bezeichnet diese Bewegungen als »Molekularbewegungen« und führt ihre Entstehung auf den Einfluss der vitalen Wärme und der molekularen Bewegung der Flüssigkeit zurück. Beim Absterben der Organismen werden diese Granula durch die auftretenden Oxydationsprozesse, die freiwerdende Wärme und die Auflösung der Elementarstruktur in gesteigerte Bewegung versetzt.

Jede Protozoënzelle enthält, wie schon oben hervorgehoben wurde, einen oder mehrere Zellkerne.

Auf den Bau der Zellkerne sei an dieser Stelle etwas näher eingegangen, da derselbe in diagnostischer Beziehung von Bedeutung sein kann. Auch ist die Kenntnis vom Bau und den Veränderungen der Zellkerne zu einem so bedeutsamen Bestandteil der modernen Cytologie geworden, dass ohne gründliche Kenntnis desselben Untersuchungen an pathogenen Protozoën immer unvollständig bleiben werden.

Um jederzeit den Vergleich neuer Entdeckungen mit dem schon Bekannten zu ermöglichen, ist es notwendig, eine einheitliche Terminologie konsequent durchzuführen.

Die Kernverhältnisse der Protozoën sind sehr kompliziert, fast jede Gruppe hat ihren eigenen Kerntypus und jede neuentdeckte Protozoënform kann in diesem Punkte neue Ueberraschungen bringen.

Wir schicken unserer Betrachtung der verschiedenen Kernformen eine Schilderung der wichtigsten Kernbestandteile voraus, indem wir dabei die Kenntnis der allgemeinen Cytologie voraussetzen.

Der Kern ist ein Formbestandteil der Zelle, welcher sich vom Protoplasma vor allen Dingen dadurch deutlich abhebt, dass er Substanzen enthält, welche sich von den gewöhnlich im Zellprotoplasma vorkommenden

unterscheiden. Bei den Protozoën stellt er nicht selten ein bläschenförmiges Gebilde dar, doch kommen die verschiedenartigsten Formen vor.

Gegen das Zellplasma ist der Kern im ruhenden Zustande meist durch eine dichtere Hüllschicht abgegrenzt, welche in manchen Fällen den Charakter einer »Kernmembran« annimmt. Das Innere des Kernkörpers ist von einem Netzwerk einer Substanz erfüllt, welche sich in vielen Beziehungen ähnlich wie Protoplasma verhält, nur scheint sie eine viel dichtere Struktur zu besitzen als das gewöhnliche Zellplasma. Auch vermischt sie sich leicht mit dem umgebenden Zellplasma, wenn z. B. bei Kernteilungen die Kernmembran sich auflöst. Sie pflegt den Innenraum des Kerns kontinuierlich zu erfüllen; für manche Formen hat man auch für sie eine alveoläre Struktur nachweisen können.

Wegen ihrer geringen Färbbarkeit mit den üblichen Kernfärbungsmitteln hat man ihr den Namen der »achromatischen Substanz« gegeben (Achromatin).

Ganz im Gegensatz zu ihr färbt sich das »Chromatin« mit diesen Farbstoffen sehr stark. Es ist auf dem achromatischen Gerüstwerk meist in Form von Strängen und Körnern verteilt.

Neben diesen wichtigsten Substanzen des Kerns, welche stets vorhanden sind, kommen in manchen Zellkernen oder in besonderen Zuständen von solchen weitere Substanzen vor, welche zum Teil in ihrer Bedeutung nicht genauer erforscht sind. Auch der Kern hat seinen eigenen Stoffwechsel, welcher im engsten Zusammenhang mit den Lebenserscheinungen der Gesamtzelle steht; Bestandteile dieses Stoffwechsels genau zu erkennen, ist mit großen Schwierigkeiten verbunden, und die Erkenntnis dieser Verhältnisse ist erst in ihren Anfängen begriffen.

Aus diesem Grunde und weil bei den Protozoën so verschiedenartige Kerntypen vorkommen, während bei den Metazoën der Kerntypus ein sehr einheitlicher ist, darf man die Bestandteile irgend eines Protozoënkernes nicht ohne genauere Untersuchung für identisch erklären mit den Bestandteilen der Kerne anderer Protozoën oder von Metazoën. Es sind daher in der nachfolgenden Darstellung möglichst indifferente Bezeichnungen für die verschiedenen Strukturen gewählt worden.

1. Kerne der Myxomyceten.

Der Kern der Plasmodiophorazelle ist bläschenförmig; die Mitte des Bläschens wird von einem kugeligen Gebilde eingenommen, dem

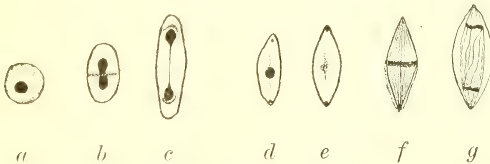


Fig. 3. Kerne von Plasmodiophora; *a* ruhend, *b* und *c* Teilung 1. Typus, *d*—*g* 2. Typus (nach PROWAZEK).

Innenkörper. Zwischen ihm und der äußeren Kernwand ist ein Gerüstwerk von achromatischer Substanz ausgespannt, welche sehr spärlich, und schwer nachweisbar ist. Der Innenkörper ist stark färbbar. Er enthält also offenbar das Chromatin des Kernes. Außerdem enthält

er aber eine andere Substanz, welche bei der Kernteilung eine bedeutende Rolle spielt.

Der Kern teilt sich nämlich in verschiedenen Abschnitten des Lebenskreises der Art nach zwei verschiedenen Weisen:

1. Der Innenkörper verwandelt sich zu einem hantelförmigen Gebilde, welches als eine intranukleäre Zentralspindel nebst Centrosomen, also als undifferenzierte Bildung (Centronucleus) aufzufassen ist; indem sich dieselbe in zwei Teile durchschnürt, wird der Kern geteilt.

2. Der Innenkörper macht eine kompliziertere Umwandlung durch; es kommt zu einer typischen intranukleären Spindelbildung, an deren beiden Enden Centrosomen sichtbar sind, welche aus der Substanz des Binnenkörpers stammen.

2. Kerne der Amöben.

Die Amöbenkerne sind sehr verschiedenartig gebaut und noch nicht sehr genau erforscht. Man kann unter den genauer bekannten Formen hauptsächlich 3 Typen unterscheiden.

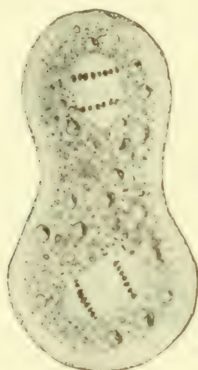


Fig. 4. Kernteilung bei Amoeba binucleata nach Schaudinn aus Lang.

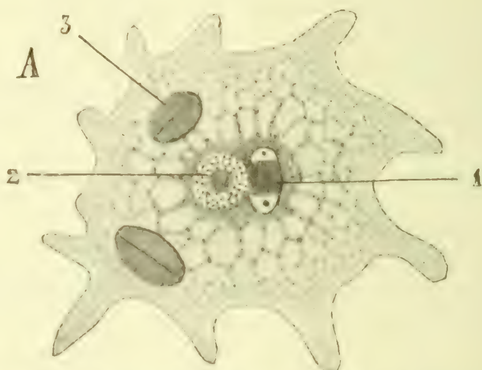


Fig. 5. Paramoeba eilhardi Schaud.; 1 Nebenkörper, 2 Kern, 3 Nahrungsballen (nach Schaudinn aus Lang).

1. Der Kern ist bläschenförmig, mit achromatischem Gerüst und einem zentralen Innenkörper. Letzterer enthält außer seiner schwach färbbaren Grundsubstanz ziemlich viel Chromatin.

Bei der Teilung wird die Substanz des Innenkörpers im ganzen Kernraum in feinsten Körnern verteilt, worauf einfache Durchschnürung des Kerns in zwei Hälften erfolgt. (Direkte Teilung; Amitose.)

2. Der Kern zeigt ein feines achromatisches Gerüstwerk; das Centrum des Kerns nimmt ein Innenkörper ein, welcher sich mit allen Färbmitteln nur schwach färbt. Die Zone, welche den Innenkörper umgiebt, ist gänzlich achromatisch, während der periphere Teil des Kerns die achromatische Grundsubstanz ganz mit Körnern und Strängen von Chromatin bedeckt zeigt.

Bei der Teilung wirkt der Innenkörper als Zentralspindel nebst Centrosomen (Centronucleus); der Umriss des sich teilenden Kernes ist hantelförmig.

(Amoeba cystalligera Schaudinn 1894.)

3. Der Kern ist ähnlich gebaut wie bei 1, doch verläuft die Teilung in Form einer deutlichen Karyokinese. (Amoeba binucleata Schaudinn 1895.) (Fig. 4.)

Bei Paramoeba eilhardi findet sich sogar ein Nebenkörper, welcher in seinem Verhalten bei der Teilung durchaus einem Centrosoma vergleichbar ist. (Schaudinn 1896.) (Fig. 5.)

3. Kerne der Mastigophoren.

Entsprechend der Mannigfaltigkeit der Mastigophorenformen, kommen bei ihnen die mannigfaltigsten Kerntypen vor, neben sehr primitiven auch

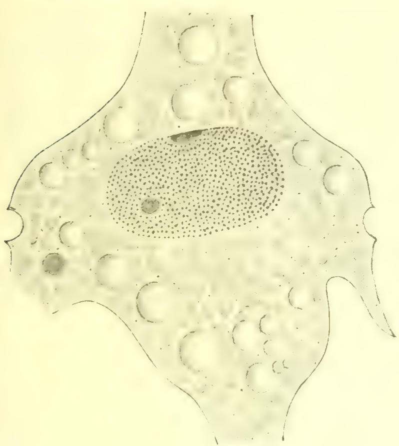


Fig. 6A. Mittlerer Teil des Körpers von Ceratium hirundinella mit ruhendem Kern.

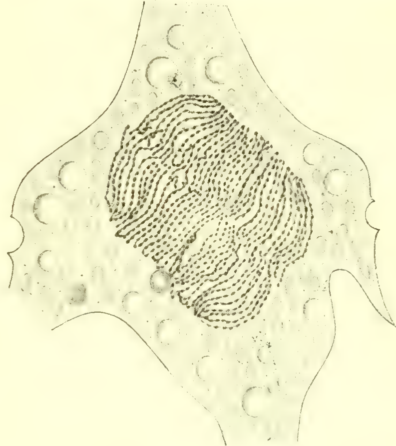


Fig. 6B. Desgleichen mit in der Teilung begriffenem Kern. (Nach LAUTERBORN.)

komplizierte. In den nachfolgenden Zeilen sind nur die allerwichtigsten Formen zusammengestellt.

Es sind dies:

1. sehr dicht strukturierte Kerne, bei denen das Chromatin in feinsten Körnchen auf einem achromatischen Gerüstwerk, dessen Alveolen sehr klein und zahlreich sind, verteilt ist; nukleolenartige Bildungen kommen vor. (Ceratium hirundinella nach LAUTERBORN 1896; Fig. 6A u. B.)



Fig. 7A. Euglena viridis mit ruhendem Kern.



Fig. 7B. Euglena viridis mit Kernteilung. (Nach KEUTEN.)

2. bläschenförmige Kerne mit einem peripheren Chromatinbelag; die Teilung erfolgt durch einfache biskuitförmige Zerschnürung (niedere Mastigoflagellaten); von diesen Formen führen zahlreiche Zwischenformen (Monas, Bodo) zu Kerntypen, welche einen schwach färbbaren Innenkörper, peripher angeordnetes Chromatin in Form von Körnchen, ja bisweilen auch von Chromosomen

(Euglena, Fig. 7 A u. B) besitzen. Der Innenkörper ist, wie bei dem 2. Kerntypus der Amöben als sog. Centronucleus zu bezeichnen.

Bei der Teilung funktioniert er wie Zentralspindel nebst Centrosomen, wobei die Spindelbildung ohne Auflösung der Kernmembran vor sich geht. Faserige Differenzierung der Centronucleusspindel kommt nur in vereinzelten Fällen vor (Euglena, Trachelomonas, Anisonema, Entosiphon, Fig. 8 A—D). (Keuten 1896, Prowazek 1903.)

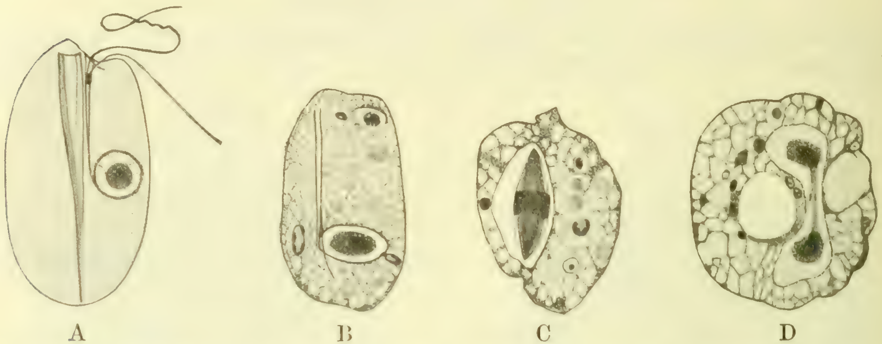


Fig. 8 A—D. Ruhender Kern und 3 Stadien der Teilung bei Entosiphon (nach Prowazek).

3. bläschenförmige Kerne mit zentralem stark färbbarem Innenkörper, dessen Chromatin bei der Teilung in feinste Körnchen verteilt wird. Die Teilung erfolgt durch typische Spindelbildung; auch scheinen in einigen Fällen echte Centrosomen vorzukommen (endonukleäres Centrosom bei Polytoma). Beispiele: Polytoma, Chilomonas, Chlamydomonas, Volvox.

4. Kerne der Koccidien.

Bei den Koccidien, deren einzelne Lebenszustände und Stadien etwas genauer studiert worden sind, hat man erkannt, dass das Aussehen der Kerne je nach dem Stadium der Entwicklung wechselt. Daher muss wegen der Einzelheiten auf die Angaben im speziellen Teil verwiesen werden.

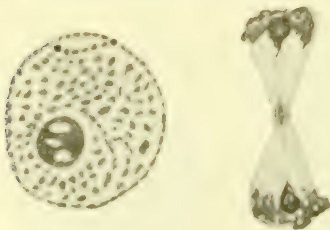


Fig. 9 A u. B. Ruhender Kern und Teilungsspindel von Coccidium schubergi 1. Typus (nach Schaudinn).

Der Kern der ruhenden Zelle ist im allgemeinen bläschenförmig, auf dem peripheren achromatischen Netzwerk findet sich Chromatin in feinen Körnchen, die Hauptmasse des Chromatins findet sich jedoch in einem zentral gelegenen Innenkörper, welcher sich sehr stark färbt und in manchen Fällen sehr wohl dazu dient, eine Verwechselung mit dem Kern einer infizierten Metazoënzelle zu verhüten.

In seinem Verhalten in manchen Stadien erinnert dieser Innenkörper trotz seines Chromatinreichtums an den Centronucleus von Amöben und Flagellaten (Fig. 9 A u. B). Da er sich aber durch sein Chromatin und sein Verhalten bei der »Reduktion« von einem solchen unterscheidet, haben ihn die sorgfältigsten Untersucher von Koccidien,

wie SCHAUDINN und SIEDLECKI, als Karyosom mit einem besonderen Namen belegt. Doch kommt bei den Koccidien auch eine zweite Teilungsform der Kerne vor, wie im speziellen Teil erörtert werden wird.

5. Kerne der Hämosporidien.

Die Kleinheit der einzelnen Stadien von Hämosporidien und die schwierige Untersuchungstechnik bringen es mit sich, dass die Kernverhältnisse nur bei wenig Stadien so exakt geschildert worden sind, dass sie sich direkt mit den Befunden bei anderen Protozoën vergleichen lassen.

Soweit aber bisher Untersuchungen mit genügender Technik durchgeführt worden sind, wurde eine weitgehende Uebereinstimmung mit den Kernen der Koccidien gefunden.

6. Kerne der Gregarinen.

Die relativ recht großen Kerne der Gregarinen sind in ruhendem Zustande ebenfalls bläschenförmig. Ihre verschiedenen Zustände sind viel weniger genau untersucht als die der Koccidienkerne. Sie haben ein peripheres Chromatin und einen zentralen stark färbbaren Innenkörper.

Dieser Innenkörper spielt bei der Teilung eine eigenartige bisher noch nicht ganz verstandene Rolle. Der ganze Kern erfährt nämlich bei der Teilung eine Erneuerung, indem er sich auflöst und aus gewissen Teilen den sogenannten »Kleinkern« hervorgehen lässt. Dieser Kleinkern teilt sich dann unter dem Bilde einer typischen Mitose mit Centrosoma und Polstrahlung, wobei die Zentralspindel wohl zum Teil auf den achromatischen Bestandteil des Kleinkerninnenkörpers zurückzuführen ist. (Fig. 10.)

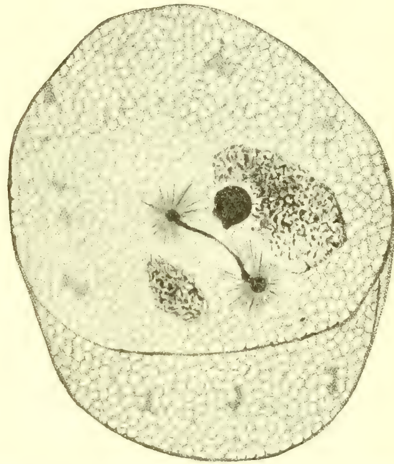


Fig. 10. Lankesteria ascidiae. Reduktion des Kernes, Kleinkernspindel (nach SIEDLECKI aus DOFLEIN).

Infolge dieser merkwürdigen Vorgänge ist es unsicher, ob wir den Binnenkörper der Gregarinenkerne mit dem Karyosom der Koccidien homologisieren dürfen. Jedenfalls stellen die Gregarinenkerne einen weiter entwickelten Typus dar.

7. Kerne der Neosporidien.

Die feineren Kernverhältnisse der Myxo-, Mikro- und Sarkosporidien sind noch wenig studiert. Bei den Myxosporidien beschreibt neben der Kernmembran und dem achromatischen Gerüst DOFLEIN einen Innenkörper als »chromatischen Nucleolus«, »der von allen anderen Nukleolen vorläufig zu unterscheiden ist«. THÉLOHAN giebt typische Karyokinese bei den Myxosporidien an, die nach DOFLEIN jedoch etwas primitiver sein soll. Bei den Sarkosporidien ist der Kern oval, chromatinreich

und es scheint nach Bertram auch hier eine sehr primitive Karyokinese vorzuliegen.

8. Kerne der Ciliophoren.

Bei den Ciliophoren sind in der Regel zwei Kerne vorhanden, welche im Bau und den Funktionen voneinander erheblich abweichen. Eine Ausnahme in dieser Beziehung machen nur gewisse Formen, z. B. Opalina, welche zahlreiche bläschenförmige Kerne besitzt. Sonst ist stets ein größerer Macronucleus (Hauptkern) und ein kleinerer Micronucleus (Nebenkern, vorhanden: es können auch mehrere Micronuclei vorkommen.

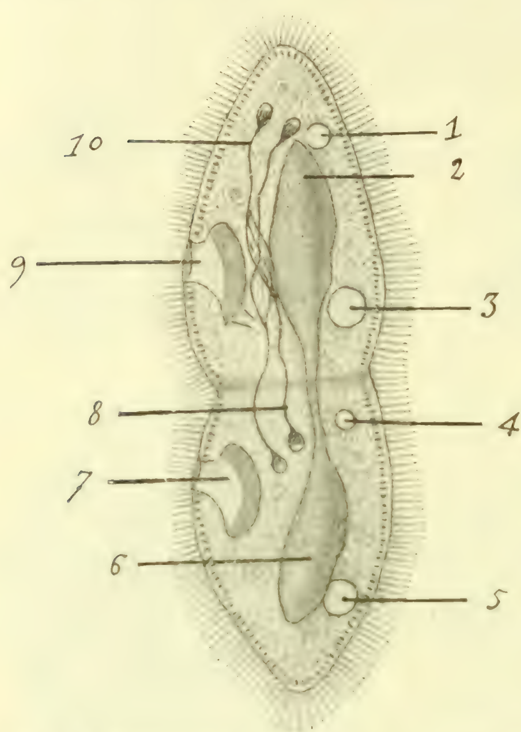


Fig. 11. Paramaecium aurelia O. F. M. Querteilung. Kombiniertes Bild. *1* Neue pulsierende Vakuole im vorderen Tochtertier, *2* vordere Hälfte des sich direkt teilenden Macronucleus, *3* vordere pulsierende Vakuole des Muttertieres (hintere des vorderen Tochtertieres), *4* neu aufgetretene vordere pulsierende Vakuole des hinteren Tochtertieres, *5* hintere pulsierende Vakuole des Muttertieres, *6* hintere Hälfte des sich amitotisch teilenden Macronucleus, *7* Schlund des hinteren Tochtertieres, durch Knospung aus dem vorderen (*9*) entstanden, *8* u. *10* mitotische Teilung der beiden Micronuclei, *9* Schlund des vorderen Tochtertieres, aus dem Schlund des Muttertieres direkt hervorgegangen. (Aus Lang.)

Die Macronuclei können in ihrem äußeren Umriss sehr verschiedenartig gestaltet sein. Es kommen kuglige, ellipsoïde, wurst- und rosenkranzförmige Bildungen vor und damit ist die Formenmannigfaltigkeit bei weitem nicht erschöpft. Auch in der inneren Struktur kommen Verschiedenheiten vor; doch ist in der Regel ein sehr dichtes achromatisches Kerngerüst nachzuweisen, auf welchem Chromatin in feinen Körnern, manchmal auch in gröberen Anhäufungen verteilt ist.

Die Teilung des Macronucleus verläuft in Form einer direkten Teilung, indem der Kern sich in die Länge streckt und sich biskuitförmig durchschnürt. Entsprechend der Mannigfaltigkeit im Bau der Kerne kommen bei der Teilung auch mancherlei Umbildungen vor (Fig. 11).

Wenn der Kern sich inäqual teilt, so dass das Tochterprodukt kleiner ist, als der Mutterkern, so bezeichnet man den Vorgang als Kernknospung. Eine solche kommt bei Ciliaten manchmal vor.

Bei den Suktorien ist sie die Regel (Fig. 12).

Die Micronuclei sind meist sehr klein. Sie liegen häufig in unmittelbarer Nachbarschaft der Macronuclei, oft sogar in kleinen Nischen

derselben. Ihr Bau ist bläschenartig; man unterscheidet in ihnen achromatische und chromatische Bestandteile; die Membran ist eine ziemlich dicke und innerhalb derselben verläuft die Spindelbildung, welche die Teilung als eine typische Karyokinese charakterisiert.

Bekanntlich sind Macro- und Micronucleus in ihren Funktionen in der Art unterschieden, dass der erstere wesentlich an der Ernährung und Arbeitsleistung der Infusorienzelle beteiligt ist, während der letztere als Geschlechtskern bezeichnet werden kann, da er hauptsächlich bei dem Konjugationsakte in Thätigkeit tritt. Doch ist natürlich damit die Bedeutung der beiden Kerne nicht erschöpft, wie aus zahlreichen neueren Experimenten hervorgeht.

Soll die Färbbarkeit der Kernsubstanzen bei der Diagnose verwertet werden, so muss auf einen weiteren Umstand geachtet werden. Außer dem Chromatin des Kernes färben sich nicht selten auch Gebilde im Zellplasma mit den Kernfarbstoffen. Es sind dies einmal färbbare Substanzen, welche von gefressenen Organismen oder Teilen von solchen herrühren. Besonders nach Konservierung mit Sublimat färben sich solche Partikel sehr häufig mit Kernfarbstoffen sehr intensiv. Um sie genau unterscheiden zu können, muss man beachten: ob sie in Nahrungsvakuolen liegen, ob sich schon Zeichen des Verdautwerdens an ihnen erkennen lassen, ob schließlich der Bau mit normalen Vorkommnissen übereinstimmt. Außerdem kann man in der Regel durch Anwendung verschiedener Fixierungs- und Färbungsmethoden leicht feststellen, was normaler Bestandteil der Zelle und was Fremdkörper in ihr ist.

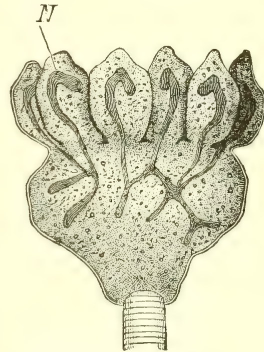


Fig. 12. Kern- und Zellknospung bei Ephelota gemmipara (nach HERTWIG und CLAUS).

Eine zweite Art von färbbaren Substanzen sind nach den Untersuchungen von R. HERTWIG (1900) und F. SCHAUDINN (1902) die von dem ersteren als Chromidien bezeichneten Erscheinungen. Es sind dies Regionen des Zellprotoplasmas, welche mit färbbarer Substanz infiltriert erscheinen, so dass bei Färbung der Zelle z. B. strang- oder netzförmige stark gefärbte Gebilde außerhalb der Kerne im Zellplasma erkennbar sind. Sie verdanken ihre Entstehung besonderen physiologischen Zuständen der Protozoënzelle, welche entweder bei der Entwicklung oder, wenn durch Milieueinflüsse das Wechselverhältnis zwischen Kern und Protoplasma gestört wird, sich einstellen.

II. Die kontraktilen Vakuolen.

Bei sehr vielen freilebenden Protozoën, besonders bei den Süßwasserformen, aber auch bei manchen Parasiten können wir als weiteres Zellorgan die kontraktile (oder pulsierende) Vakuole unterscheiden. Wir verstehen unter einer solchen einen mit Flüssigkeit erfüllten Raum im Protoplasma der Zelle, welcher periodisch wächst, um nach Erreichung des größten Umfangs plötzlich zu verschwinden. In vielen Fällen entsteht die kontraktile Vakuole durch das Zusammentreten mehrerer kleiner Flüssigkeitströpfchen, der sogenannten Bildungsvakuolen.

Bei der Kontraktion wird in fast allen Fällen die in der Vakuole enthaltene Flüssigkeit aus dem Körper des Protozoons entleert. Ob die Entleerung der Vakuole rein nach hydrodynamischen Gesetzen erfolgt, indem der anwachsende Flüssigkeitstropfen die äußere Spannung überwindet, oder ob der Druck des umgebenden Protoplasmas, — seine »Kontraktion« — die Flüssigkeit durch einen vorgebildeten Kanal hinaustreibt, ist für die meisten Fälle strittig.[1]

Der Rhythmus der Vakuolenthätigkeit ist von der Temperatur der Umgebung abhängig; Wärme beschleunigt den Vorgang.

Die Vakuolenflüssigkeit reagiert in manchen untersuchten Fällen sauer; doch scheint in gewissen Stadien auch alkalische Reaktion vorzukommen. Gewisse Stoffe, welche in gelöster Form in der Vakuolenflüssigkeit auftreten, fasst man wohl mit Recht als Exkrete des Protozoënkörpers auf. Es ist also wohl die Auffassung der kontraktilen Vakuole als Exkretionsorgan eine berechtigte.

Bei der Diagnose kann die Konstatierung einer kontraktilen Vakuole von großem Wert sein, da sie bisher nur bei Protisten, niemals in den Zellen vielzelliger Organismen nachgewiesen worden ist, auch wenn jene Zellen ein sehr selbständiges Dasein führten.

Zellen mit kontraktilen Vakuolen können also zunächst stets als Protozoën angesprochen werden (vgl. Leydenia).

III. Weitere Differenzierungen und Inhaltsgebilde des Zellkörpers.

Die übrigen Bestandteile der Protozoënzelle werden, soweit sie bei parasitischen Formen vorkommen, bei der Erörterung der Physiologie der parasitischen Protozoën besprochen werden oder im speziellen Teil ihre Erwähnung finden.

Ihr Vorkommen ist ja ein sehr wechselndes und gerade bei den parasitischen Formen sind viele Differenzierungen nicht zur Ausbildung gekommen oder wieder zurückgebildet. Ich erinnere nur an alle Gehäuse-, Schalen- und Hüllenbildungen, mit Ausnahme derjenigen der Dauerzustände, an die bewaffneten Mundöffnungen, Skelettbalken und -stacheln, speziellen Zwecken dienenden Muskelfäden, alles Dinge, welche bei den parasitischen Protozoën nur eine ganz untergeordnete Rolle spielen, bei den typischsten Parasiten und Krankheitserregern aber gar nicht vorkommen.



Fig. 13. Amoeba proteus.

Nur auf eine Kategorie von Organellen oder Zellorganen sei hier in Kürze eingegangen, auf die Bewegungsorganellen.

Die primitivste Bewegung ist die amöboïde Bewegung, welche durch die sogenannten Pseudopodien vermittelt wird. Es ist dieselbe Bewegungsform, welche auch die Leukocyten des Blutes der höheren Metazoën auszeichnet. Die Pseudopodien sind vergängliche Vorragungen der protoplasmatischen Körpermasse; sie können vollständig aus Ektoplasma bestehen, in der Regel tritt aber bei ihrer Bildung zuerst das Ektoplasma hervor und darauf strömt das Entoplasma nach. Genaue Untersuchungen über die amöboïde Bewegung findet man bei Rhumbler.

Der Form nach unterscheidet man:

1. Lobopodien oder lappenförmige (Fig. 13) und
2. Filopodien oder fadenförmige Pseudopodien.

Die Filopodien sind häufig viel starrer, weniger beweglich und dauerhafter als die Lobopodien. Nicht selten sind sie daher in ihrer zentralen Partie durch einen Axenstrang gestützt. Es ist dies eine Zone verdichteten Protoplasmas, welche ebenfalls eingezogen werden kann.

Bei manchen Formen wechseln solche Filopodien mit Geißeln ab. Letztere gleichen im Bau den Filopodien; sie sind aber mit der Fähigkeit ausgestattet, lebhafte schwingende und schlenkernde Bewegungen auszuführen. Durch diese Bewegungen wird das Tier vorwärtsgetrieben.

Die Geißeln können in der Ein- oder Mehrzahl vorhanden sein; sie können am Vorder- oder Hinterende entspringen oder an den verschiedensten Stellen des Körpers verteilt sein. Bei niederen Formen, bei denen sie ja auch an Stelle von eingezogenen Pseudopodien auftreten können, können sie ebenfalls eingezogen werden, worauf eventuell wieder Pseudopodien sie ersetzen können.

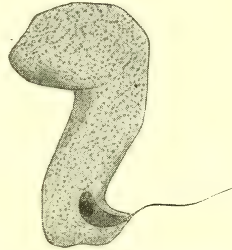


Fig. 14. Mastigamöbe (nach Prowazek).

Bei niederen Formen zeigen die Geißeln ferner nicht selten enge Beziehungen zum Kern, indem sie z. B. von dessen Membran ihren Ursprung nehmen. (Fig. 14.)

Bei anderen Formen finden die Geißeln eine Stütze für ihre Funktion an der Zellenmembran oder in besonderen Differenzierungen des Zellkörpers, den sogenannten Basalkörperchen oder Blepharoplasten, auch Geißelwurzeln genannt.

Diese Basalkörperchen stellen kugelige Verdickungen des basalen Geißelendes dar, welche mehr oder weniger nahe der Zelloberfläche im Innern des Zellprotoplasmas gelegen sind. (Trypanosoma, Fig. 15). Bei Formen mit persistenten Geißeln gehen sie bei der Zellteilung der Geißelteilung voran, indem zuerst die Bildung zweier neuer Basalkörper durch Teilung der alten erfolgt.



Fig. 15. Trypanosoma lewisi (nach Laveran & Mesnil).

Es wurden wegen dieser Teilungserscheinungen und wegen .des eigentlich recht untergeordneten Umstandes, dass sich die Basalkörper mit denselben Methoden färben lassen, wie Centrosomen, die Basalkörper von manchen (Laveran & Mesnil 1902) direkt für Centrosomen erklärt. Nach meiner Ansicht sind es nur ähnliche Bildungen, Verdichtungen des Spongioplasmas, welche vom Kern unabhängig sind (vgl. auch Senn 1902).

Erinnern die Flagellaten u. s. w. mit ihren Geißeln an das Geißelepithel der Metazoën, so sind jedem, welcher das Wimperepithel kennt, die Bewegungsorganellen der Ciliaten verständlich. Deren Körperoberfläche ist entweder ganz oder nur auf einzelnen Regionen mit einem Kleid feiner »Protoplasmahärchen« bedeckt, den Cilien oder Wimpern.

Diese Cilien sind, verglichen mit den Geißeln, kurz und treten stets in großer Anzahl nebeneinander auf; durch gleichsinnige Bewegung sämtlicher Cilien eines größeren Bezirkes wird das Tier vorwärtsgerudert.

Auch bei den Cilien ist das basale, im Zellleib steckende Ende zu einem Basalkörperchen verdickt. Die große Anzahl von solchen

und der Umstand, dass die Kerne sich ohne Oeffnung der Membran und ohne Centrosoma teilen, zeigen, dass solchen Basalkörpern nur eine gewisse Aehnlichkeit mit Centrosomen zukommt, welche durch eine ähnliche Inanspruchnahme von Plasmapartieen bedingt ist (Fig. 16).

Offenbar zur weiteren Festigung des Widerlagers der Bewegung erstrecken sich von den Basalkörpern nicht selten Fibrillensysteme in das Innere der Zelle. (Vgl. Fig. 2).

Cirren sind starre Borsten, welche durch Modifizierung und Verschmelzung von Cilien entstehen, länger sind als die gewöhnlichen Cilien und sprungartige Bewegungen ermöglichen. Ihre Basallamellen entsprechen den Basalkörperchen der gewöhnlichen Cilien.

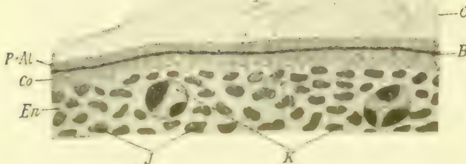


Fig. 16. Schnitt durch ein Randstückchen von Opalina ranarum, parallel einer Cilienreihe nach H. N. Maier. *P* Pellicula, *Al* Alveolarsaum, *Co* Randzone des Entoplasmas, *En* Entoplasma, *J* Inhaltskörper, *C* Cilien, *B* Basalkörper.

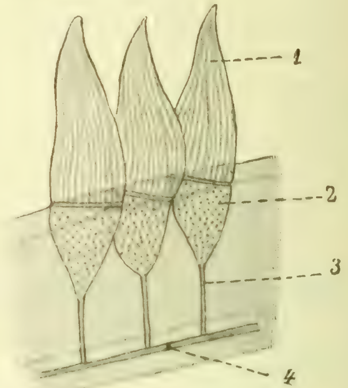


Fig. 17. Drei Membranellen der adoralen Zone von Stentor, nach Schuberg 1890 und Gruber 1893. *1* Die Wimperlappen, *2* Basallamelle, *3* Endfaden, *4* Basalfibrille. (Aus Lang.)

Eine ähnliche Entstehung haben die Membranellen, welche durch Verschmelzung längerer Reihen von Cilien entstehen (Fig. 17). Ihre Bewegung ist eine komplizierte. Noch mehr ist dies der Fall bei den undulierenden Membranen, längeren schwingenden Säumen oder Platten, bei denen die Bewegung von einem Ende zum anderen fortschreitet und einigermaßen an die Geißelbewegung erinnert.

IV. Fortpflanzung der Protozoën.

Die Protozoën pflanzen sich durch Teilung fort; bei ihnen bedeutet also einfache Zellteilung zugleich Vermehrung der Individuen. Entsprechend der verschiedenartigen Lebensweise finden wir diese Teilung aber in den vielfältigsten Formen vor sich gehend. Wir kennen einfache Teilung im freien Zustand, während andere Formen sich zuerst mit einer festen Hülle, einer Cyste, umschließen, ehe sie sich teilen.

Wir kennen sowohl äquale als auch inäquale Teilung; erstere wird auch im engeren Sinne als Teilung, letztere als Knospung bebezeichnet.

Die Teilungsfurche kann entweder parallel oder quer zur Längsaxe des Tieres verlaufen; während bei den Flagellaten Längsteilung vorherrscht, ist bei den Ciliaten Querteilung die Regel.

Bei manchen Formen folgen zahlreiche Teilungen rasch aufeinander, so dass ein großes Individuum zahlreiche kleine aus sich hervorgehen lässt. Dies kommt besonders bei Formen vor, deren Teilungen innerhalb einer Cyste vor sich gehen (vgl. Ichthyophthirius, Fig. 18).

Eine weitere Vermehrungsform, welche zur Erzeugung von mehreren bis sehr vielen Tochterindividuen aus einem Muttertier und zwar während desselben Vermehrungsaktes führen kann, ist die sogenannte »Zerfallsteilung«. Bei derselben vermehren sich zunächst die Kerne und erst in der Folge zerfällt der Mutterkörper in ebensoviel Tochterindividuen als Kerne vorhanden waren. (Vgl. Amoeba proteus, Fig. 19A u. B.).

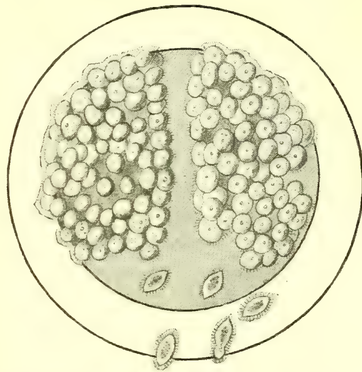


Fig. 18. Ichthyophthririus multifiliis Teilungscyste mit jungen Tieren. (Nach Bütschli aus Doflein).

Beide letztgenannten Vermehrungsformen sind besonders bei parasitischen Protozoën verbreitet. Bei solchen sind die Produkte der Vermehrung nicht selten von Hüllen umgeben, deren Bau mehr oder weniger kompliziert sein kann. Wir nennen derartig umhüllte Vermehrungsprodukte »Sporen«. Sie sind charakteristisch für die Klasse der Sporozoën, bei deren Betrachtung wir Gelegenheit haben werden uns eingehend mit ihnen zu beschäftigen.

V. Die geschlechtlichen Vorgänge bei den Protozoën.

Zum Verständnis der im speziellen Teil angeführten Thatsachen wird es von Nutzen sein, an dieser Stelle eine knappe Uebersicht über die geschlechtlichen Vorgänge bei den Protozoën zu geben, welche sich

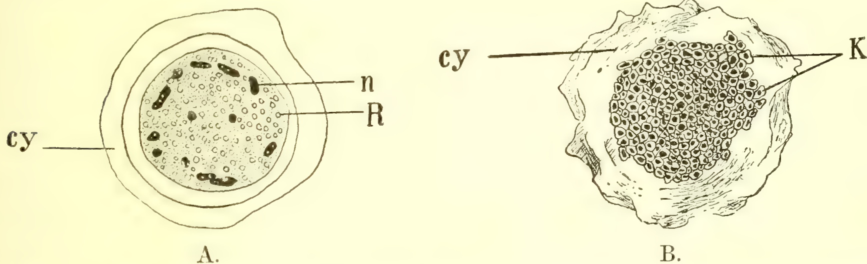


Fig. 19. Amoeba proteus. Zwei Stadien der Zerfallsteilung, *cy* Cyste, *n* Kern, *R* Reservestoffe, *K* junge Amöben (nach Scheel aus Doflein).

allerdings auf eine Erklärung der Terminologie beschränken muss. Wer sich für weitere Einzelangaben, als sie im speziellen Teil gegeben sind, interessiert, sei auf die Werke von Lang und Calkins hingewiesen.

Wir unterscheiden bei den Protozoën als geschlechtliche Vorgänge Kopulation und Konjugation.

Unter Kopulation verstehen wir die vollständige Verschmelzung zweier Individuen mit ihrem Zellleib und ihren Kernen. Wir haben

einen der Befruchtung der Metazoën vollkommen entsprechenden Vorgang darin zu erblicken. Wie bei den Metazoën das Spermatozoon mit dem Ei verschmilzt, wobei beide den Charakter von Zellen besitzen, so sehen wir bei den Protozoën zwei einzellige Individuen bei der Kopulation beteiligt.

Die kopulierenden Individuen können untereinander gleichartig oder verschieden gebaut sein: im ersteren Fall spricht man von Isogamie, im zweiten von Anisogamie.

In der isogamen Kopulation erblickt man die primitivste Form der Kopulation; von ihr aus sieht man einen reich verzweigten Stammbaum der verschiedenen Kopulationstypen sich erheben. Wiederum die einfachste Form der isogamen Kopulation ist durch solche Formen repräsentiert, bei welchen zwei erwachsene Individuen miteinander verschmelzen, welche wir mit unseren Untersuchungsmethoden von den gewöhnlichen erwachsenen Individuen nicht unterscheiden können.

Bei anderen Formen wird die Befruchtung durch besondere Individuen vermittelt, welche oft viel kleiner sind, als die erwachsenen vegetativen Exemplare. Aber beide Kopulanten sind immer noch gleichartig gebaut.

Bei der anisogamen Kopulation dagegen ist eine geschlechtliche Differenzierung der zur Verschmelzung bestimmten Individuen eingetreten. Dabei finden wir alle Stufen der Entwicklung, von Erscheinungen an, welche sich kaum von der Isogamie unterscheiden, bis zu solchen, welche der Befruchtung der Metazoën außerordentlich nahestehen. So ist der Vergleich des weiblichen Gameten bei den Koccidien mit dem Metazoënei, des männlichen Gameten mit dem Spermatozoon ein naheliegender und durchaus berechtigter. (Fig. 20.)

Es sei an dieser Stelle nachdrücklich hervorgehoben, dass die Befruchtung durchaus nicht immer zu einer Vermehrung oder gar zu einer Beschleunigung des Teilungsrhythmus führt. Im Gegenteil, bei den Protozoën wird gar nicht selten das Tempo der Vermehrung durch die Befruchtung verlangsamt.



Fig. 20. Befruchtung bei Coccidium schubergi (nach Schaudinn).

Es ist dies eine Thatsache, welche klinisch von Wichtigkeit sein kann, da der Schluss von dem üblichen Verhalten der Metazoën auf die Protozoën zu schwerwiegenden Irrtümern führen würde.

Generationswechsel. Bei einer großen Anzahl von Formen ist in neuerer Zeit ein Generationswechsel nachgewiesen worden, d. h. man hat gefunden, dass nach einer Anzahl von gewöhnlichen Vermehrungen schließlich sich Gameten ausbilden, welche zu einer geschlechtlichen Vereinigung zusammentreten. An diesen geschlechtlichen Akt schließt sich in der Folge eine Vermehrung an, aus welcher wiederum ungeschlechtliche Individuen hervorgehen. Die beste Erläuterung bietet uns die im speziellen Teil wiedergegebene Abbildung des Zeugungskreises von Coccidium Schubergi.

Wir wollen hier nicht näher auf den Generationswechsel eingehen; wir werden später auf seine Kombination mit Wirtswechsel bei gewissen Formen zurückzukommen haben.

B. Physiologie.

Auch von der Physiologie der Protozoën soll in dem nachfolgenden Abschnitt nur das Wichtigste, soweit es sich insbesondere auf die parasitischen Formen bezieht, erwähnt werden. Für ein eingehendes Studium sei auf die am Schluss des allgemeinen Teiles angeführten Lehrbücher von Bütschli, Verworn, Lang, Calkins, verwiesen. Auch ist sehr zu beachten, dass die Physiologie der Protozoën und ganz besonders der parasitischen Protozoën noch kaum erforscht ist.

I. Allgemeine äußere Lebensbedingungen der parasitischen Protozoën.

Wie alle Protozoën, so sind insbesondere die parasitischen Protozoën Feuchtigkeitsbewohner. Ihre Lebensthätigkeiten können nur in einem wasserhaltigen Medium vor sich gehen. Man wird also keine parasitischen Protozoën in trocknem Sand und Staub, auf der trocknen Haut von Tieren oder unter den gewöhnlichen Verhältnissen in den Haaren von Säugetieren suchen. An solchen Orten werden sich wohl gelegentlich Dauerzustände (s. u.) von Protozoën finden, aber die aktiven Stadien brauchen Wasser zum Leben und würden ohne dieses zu Grunde gehen.

Die Flüssigkeiten, in denen parasitische Protozoën zu leben vermögen, sind sehr verschiedenartige und es ist bemerkenswert, wie hohe Konzentrationsgrade manchen Formen zum Gedeihen notwendig sind. Wir finden parasitische Protozoën in den Flüssigkeiten des Verdauungskanals und seinen Anhangsdrüsen, in Galle und Harn, in dem Schleim, welchen die Haut und die Schleimhäute vieler Tiere ausscheiden z. B. in den Geschlechtsorganen, den Sinnesorganen u. s. w. Ferner finden wir solche in dem Blut der verschiedensten Tiere, in der Gewebeflüssigkeit und selbst innerhalb von Zellen.

Es existieren allerdings keine Versuche an parasitischen Protozoën, aus denen sich ersehen ließe, einen wie großen osmotischen Druck dieselben auszugleichen imstande sind. Aber an nicht parasitischen Formen sind zahlreiche Versuche gemacht worden, welche beweisen, dass die Anpassungsfähigkeit der Protozoën in dieser Beziehung eine recht beträchtliche ist. In dieser Beziehung wären die Versuche von V. Czerny (an Amöben), Roser (an Polytoma), Massart (an Glaucomma, Vorticella u. s. w.), Henneguy (an Fabrea), Balbiani (an Paramaecium) und Yasuda (an verschiedenen Flagellaten und Ciliaten) zu erwähnen.

Dabei ist festzustellen, dass die Anpassungsfähigkeit an Schwankungen des osmotischen Druckes im allgemeinen geringer zu sein scheint als bei niederen pflanzlichen Organismen, von denen Aspergillus niger eine Traubenzuckerkonzentration von 53 %, Penicillium glaucum eine solche von 55 % verträgt. Es ist allerdings möglich, dass die Anpassungsfähigkeit der parasitischen Protozoën eine höhere ist, als die der freilebenden, und ähnliche Werte erreicht, wie die soeben angeführten. Bei Infusorien wird die Anpassungsfähigkeit offenbar gefördert durch die wasserreiche, lockere Beschaffenheit des Protoplasmas, aus welchem Wasserabgabe besonders durch gesteigerte Thätigkeit der kontraktilen Vakuole stattfindet. (Vgl. auch die Ausführungen über Encystierung im Abschnitt über Biologie.)

Bei allen Formen ist natürlich zu beachten, dass Anpassung an verschiedenen osmotischen Druck nur durch sehr langsamen allmählichen Uebergang aus dem Aufenthaltsmedium in die Flüssigkeit von abweichender Konzentration erzielt werden kann. Praktisch findet das seinen Ausdruck darin, dass parasitische Protozoën, aus dem Blut, aus Darmflüssigkeit u. s. w. in Wasser gebracht, rasch absterben. Ja sogar Formen, welche wie Costia necatrix auf der äußeren Haut von Fischen vorkommen, sind in der Weise an die Konzentration des Hautschleimes angepasst, dass sie, vom Wirtstier in das umgebende Wasser schwimmend, alsbald zu Grunde gehen. Andere Hautparasiten der Fische hat man mit Erfolg bekämpft, indem man in den Aquarien den Boden mit Kochsalz bedeckte und damit am Grunde eine Wasserschicht von hoher Konzentration schuf, in welcher die Parasiten rasch absterben. Daher soll man die betreffenden Formen stets zunächst in denjenigen Flüssigkeiten lebend untersuchen, in welchen sie normal vorkommen. Auch muss man Vorsichtsmaßregeln treffen, damit nicht durch Verdunstung oder Aufnahme von Wasser aus der Luft die Konzentration der Flüssigkeit sich während der Untersuchung ändert.

Die meisten Formen haben übrigens während ihres Lebens ziemlich schroffe Uebergänge aus ihrem gewohnten Lebenselement in ein anderes durchzumachen: nämlich, wenn sie zur Verbreitung der Art genötigt sind ihren Wirt zu verlassen, um einen anderen aufzusuchen. Sie sind stets mit besonderen Einrichtungen versehen, um diesen Uebertritt zu überstehen oder sogar auszunützen. Meist sind es Hüllen und Kapseln, welche den Protoplasmaleib in dieser Zeit schützen.

Bei solchen Formen, welche normalerweise einen Wirtswechsel durchmachen, ist der Vorgang besonders interessant. Haben sie doch eine Schwankung des osmotischen Druckes zu überstehen, derjenigen vergleichbar, welche die periodisch vom Meere aus stromaufwärts wandernden Fische, wie Lachse und Aale, durchmachen müssen. Nur ist der Uebergang bei Formen wie den Hämosporidien, welche aus dem Blut eines warmblütigen Tieres in den Magen eines Insektes gesogen werden, vielleicht ein rascherer. Er kann nicht ohne Einfluss auf den durch keinerlei Hülle geschützten Organismus sein.

Und thatsächlich verändert das in den Insektenmagen gelangte Hämosporid, wenn es ein reifes geschlechtliches Individuum ist, seine Form, bereitet sich zur Befruchtung und wird befruchtet. Ungeschlechtliche Individuen dagegen gehen zu Grunde und werden im Mückendarm verdaut.

Nun geben Manson und früher schon Marshall an, dass ein Zusatz von destilliertem Wasser zum Blutpräparat die Reifung der Geschlechtsformen des Malariaparasiten begünstige. Lühe ist der Ansicht, dass im Mückenmagen bei der Lösung des Hämoglobins möglicherweise Diffusionsströme entstehen und den Reiz bewirken, welcher zur Reifung führt. Schaudinn weist dagegen besonders auf die Abkühlung hin, welche beim Verlassen des warmen Blutes des Wirts auf das Hämosporid einwirken muss.

Die Aenderung der Form und das Experiment mit dem Zusatz von destilliertem Wasser weisen nach meiner Ansicht darauf hin, dass die Aenderung des osmotischen Drucks einen wesentlichen Einfluss ausübt. Doch sind hier auch weitere Möglichkeiten zu erwägen. So mögen Einflüsse chemischer Art oder der plötzliche Mangel an Sauerstoff oder Nahrungsstoffen die eigentliche wirksame Ursache sein. Experimentelle

Untersuchungen über diese Fragen sind sehr erwünscht und werden jedenfalls interessante Ergebnisse haben.

Antifermente. Wir müssen hier in aller Kürze auch auf eine Frage eingehen, deren Lösung für die ganze Auffassung des Parasitismus von ausschlaggebender Bedeutung ist. Es ist rätselhaft, wie die Parasiten denn überhaupt im Innern eines anderen Tieres ihre Existenz wahren können, während es doch die Regel ist, dass lebende Tiere im Innern von anderen Tieren, besonders in deren Darm absterben und verdaut werden. Wie FRENZEL schon hervorgehoben hat, berührt sich diese Frage innig mit der anderen, warum denn die lebenden Gewebe des Magens und des Darms selbst nicht verdaut werden. Er vermutet schon, dass von den Parasiten Antifermente gebildet würden, welche die Verdauungsfermente unschädlich machten.

Diese viel bestrittene Annahme, welche auch ich früher nicht für sehr wahrscheinlich hielt, hat durch die Untersuchungen von WEINLAND sehr an Wahrscheinlichkeit gewonnen. Dieser Forscher fand nämlich, dass durch Extrakte aus parasitischen Würmern (Askariden) die Verdauungsfermente ihrer Wirte unwirksam gemacht werden können. Wenn dies für eine Parasitenform nachgewiesen wird, so ist natürlich die Annahme berechtigt, dass bei allen Parasiten Aehnliches vorkommt, dass also auch die parasitischen Protozoën Antifermente gegen die Verdauungsfermente ihrer Wirte hervorbringen.

Die Wärme spielt zunächst natürlich bei den parasitischen Protozoën dieselbe große und wichtige Rolle wie bei den Lebensvorgängen aller anderen Organismen. Wir haben aber bei ihnen als Parasiten noch eine weitere Form der Abhängigkeit von bestimmten Temperaturgraden zu konstatieren: das Optimum der Temperatur liegt für sie in der Nähe der Körpertemperatur ihres Wirtes, das Minimum in der Regel nicht tief unter, das Maximum nicht hoch über derselben.

Doch schwankt das Verhalten nach den einzelnen Arten. Blutparasiten, wie die Trypanosomen sterben bei zu niedrigen Temperaturen sehr bald ab. Doch werden wohl die Parasiten von wechselwarmen Tieren widerstandsfähiger sein, als diejenigen von Warmblütern. Ich sah Trypanosoma carassii im Präparat lange Zeit (über 1 Stunde) lebend, während z. B. Tr. brucei ja schon nach wenigen Minuten matt wird und abstirbt.

Darmparasiten, auch mancher warmblütiger Tiere, kann man bei Zimmertemperatur längere Zeit lebend erhalten; sie gehen nach Stunden bis Tagen zu Grunde, offenbar aber dann nicht infolge der verminderten Temperatur, sondern durch chemische Veränderung des Mediums (s. unten). Nach meinen eigenen Erfahrungen gilt dies für Trichomonasarten, während Amoeba coli auf nicht erwärmtem Objektträger bekanntlich bald ihre Bewegungen einstellt. Parasiten aus Fischen, Amphibien, Insekten und andern wechselwarmen Tieren leben in der Regel längere Zeit bei Zimmertemperatur; ich erinnere nur an Myxosporidien, Opalinen, Gregarinen.

Von den verschiedengestaltigen Bewohnern des Pansens der Wiederkäuer und des Coecums des Pferdes dagegen haben SCHUBERG, ENDERLEIN u. a. festgestellt, dass sie ausserhalb des Wirtskörpers bald zu Grunde gehen, wenn man nicht Vorsorge trifft, dass die Temperatur, bei welcher man sie aufhebt, ca. 37° beträgt. Bei dieser halten sie sich aber im Brutofen tagelang.

Wie schon von Ruge auf S. 734 und 756 dieses Bandes auseinandergesetzt wurde, ist die Beziehung der Temperatur zu den Malariaparasiten von Grassi u. a. genauer durchforscht worden. Wegen des hohen Interesses, welches die gewonnenen Thatsachen für die Physiologie der parasitischen Protozoën besitzen, sei hier noch einmal in Kürze auf sie hingewiesen. Für die Entwicklung der in der Mücke Anopheles beherbergten Stadien der Malariaparasiten giebt es eine Optimaltemperatur, bei welcher die Entwicklung der Sporozoïten in der kürzesten Zeit (8—10 Tage) verläuft. Diese Optimaltemperatur der Umgebung beträgt z. B. für den Parasiten der Tertiana 28°—30° C. Die Minimaltemperatur ist nach Grassi 18°—20° C, während bei 17° die Entwicklung schon sistiert wird. Die Verschiedenheit der Temperaturgrenzen erklärt die verschiedene geographische Verbreitung der verschiedenen Malariaarten. Beim Quartanaparasiten liegt das Minimum bei 16,5° C, das Maximum bei 30° C; infolgedessen ist die Quartana am weitesten polwärts, am wenigsten weit äquatorwärts verbreitet.

So wird das Studium der Temperaturgrenzen bei den einzelnen Formen von Parasiten und Krankheitserregern vielleicht wichtige Ergebnisse liefern, deren Ausnutzbarkeit in therapeutischer und prophylaktisch-hygienischer Hinsicht auf der Hand liegt.

Bei vielen Formen muss allerdings in Betracht gezogen werden, dass es nicht nur die gewöhnlichen Individuen, sondern auch Dauerformen in Gestalt von encystierten Individuen oder von Sporen giebt. Diese sind zum Teil befähigt, ganz andere Maximal- und Minimaltemperaturen zu ertragen. Es ist von den Dauerformen zahlreicher freilebender Protozoën bekannt, dass sie tiefe Kältegrade überstehen können, ohne Schaden zu leiden. Ob bei Parasiten oder Krankheitserregern Versuche in dieser Richtung schon vorgenommen worden sind, ist mir nicht bekannt geworden.

Ob das Licht eine besondere Einwirkung auf parasitische Protozoën ausübt, ist nicht untersucht. Ebenso sind die Untersuchungen über die Einwirkung der Gravitation und der Elektrizität bisher ausschließlich an nicht parasitischen Protozoën gemacht worden.

Bei der Bestrahlung mit Röntgenstrahlen verhielten sich die wenigen bisher untersuchten parasitischen Protozoën ebenso verschiedenartig, wie es bei nicht parasitischen der Fall ist. Sichere Resultate sind noch nicht erzielt worden. (Schaudinn 1899.)

Was nun schließlich die Abhängigkeit der parasitischen Protozoën von dem Vorhandensein gewisser chemischer Elemente in ihrer Umgebung anlangt, so betrachten wir dieselbe am besten gemeinsam mit der Ernährungsphysiologie. Nur auf einen Punkt sei an dieser Stelle noch eingegangen. Manche parasitischen Protozoën haben sich als sehr empfindlich gegenüber der Reaktion der Flüssigkeit, in welcher sie leben, erwiesen. So ist es bekannt, daß Trichomonas vaginalis nur in sauer reagierendem Vaginalschleim vorkommt. Sobald der Scheidenkatarrh heilt, die Menstruation erfolgt oder mit einer alkalischen Flüssigkeit ausgespült wird, sterben die Flagellaten ab. — Dagegen ist Amoeba coli, Balantidium coli, Trichomonas hominis sehr empfindlich gegen Säure. Klystiere mit Zusatz von Säuren, welche man den von diesen Parasiten behafteten Patienten verabreicht, führen häufig zum raschen Absterben der Protozoën.

Schon diese wenigen Beispiele zeigen, wie verschiedenartige Ansprüche die Parasiten an ihre Umgebung stellen. Eine einheitliche

Betrachtung ist bei dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens noch nicht möglich, aber schon die angeführten Fälle weisen darauf hin, wie wichtig das Studium der Abhängigkeit der Parasiten von den Verhältnissen ihrer Umgebung für die Erforschung ihrer pathogenen Wirkung und für die Therapie werden kann.

Diese verschiedenartigen Ansprüche der Parasiten an ihre Umgebung machen ihre Züchtung außerhalb des Wirtskörpers zu einem sehr schwierigen Problem, in welchem auch die chemische Reaktion ein maßgebender Faktor ist.

II. Atmung und Ernährung.

Wir werden in dem Abschnitt über die Biologie der parasitischen Protozoën eingehend die verschiedenartigen Bedingungen ihres Lebensraumes zu besprechen haben. Wir müssen aber hier schon vorgreifend daran erinnern, dass die parasitischen Protozoën auf der Haut und in der Haut, in den hohlen Organen wie Blutgefäßen, Darm, Blasen u. s. w., in den Geweben und in den Zellen vorkommen. Je nach ihrem Vorkommen muss ihre Atmung in verschiedener Weise vor sich gehen.

Während Formen, welche in der Haut oder im Blut vorkommen, ihren Bedarf an Sauerstoff wohl aus den sie umgebenden Flüssigkeiten in elementarer Form entnehmen können, fehlen uns für die Atmung der Gewebe- und Zellschmarotzer alle sicheren Anhaltspunkte. Wir können nur vermuten, dass sie ihren Sauerstoff wohl auf ähnlichem Wege beziehen werden, wie die sie umgebenden Zellen; vorausgesetzt, dass in die Gewebe überhaupt Sauerstoff in verwertbarer Form dringt.

Schwerer verständlich ist die Atmung der im Darminhalt oder in anderen Medien, welche keinen freien Sauerstoff enthalten, lebenden Formen. Wir wissen, dass alle höheren Organismen mit Einschluss der Protozoën Sauerstoff zu ihrer Atmung brauchen. Nun haben aber Untersuchungen an metazoïschen Darmparasiten (Askariden nach Weinland 1900) gezeigt, dass von solchen der Sauerstoff auch durch Spaltung einer sauerstoffhaltigen organischen Substanz (Glykogen unter Bildung von Valeriansäure und CO_2) gewonnen werden kann. Diese intramolekulare Atmung, wie sie unter besonderen Verhältnissen auch sonst bei Tieren und Pflanzen vorkommt, dürfen wir auch für protozoïsche Darmparasiten annehmen, wenn sie auch bisher in keinem Falle für Protozoën nachgewiesen wurde. Da bei manchen Formen glykogenartige Substanzen im Plasma gefunden wurden (Gregarinen, Opalina), so liegt die Annahme ähnlicher Vorgänge nahe. Es wäre von großer Wichtigkeit, gerade über diesen Punkt Untersuchungen anzustellen.

Es ist unzweifelhaft, dass diese Thatsache der Anaërobiose bei parasitischen Protozoën von all denjenigen nicht übersehen werden sollte, welche versuchen, Kulturen parasitischer Protozoën anzulegen. Wie beim Züchten anaërobiontischer Bakterien, so müssten auch hier besondere Vorsichtsmaßregeln getroffen werden.

Ernährung. Die parasitischen Protozoën gehören wie alle Tiere sämtlich zu den plasmophagen Organismen d. h. sie nähren sich von Organismen, deren Teilen, Säften oder in der Verdauung begriffenen Nahrung. Es fehlen unter ihnen also, wie schon aus der Definition des Parasitismus hervorgeht, Formen, welche aus unorganischem Nährmaterial Plasma aufzubauen vermögen.

Wir können unter den parasitischen Protozoën solche unterscheiden, welche Nahrung in Form von größeren Brocken, Klumpen u. s. w. aufnehmen, und solche, welche nur flüssige Nahrung aufnehmen.



Fig. 21. Amöbe eine Algenzelle fressend. Vier aufeinander folgende Stadien der Nahrungsaufnahme (nach Verworn).

Die Rhizopoden benützen die Beweglichkeit ihres Protoplasmas wie zur Ortsbewegung so auch zur Nahrungsaufnahme. Amöben umfließen mit ihren Pseudopodien die Nahrungskörper (Fig. 21), Formen mit Filopodien scheinen sie auch mit Hilfe derselben in das Plasma des Körpers hineinzuziehen.

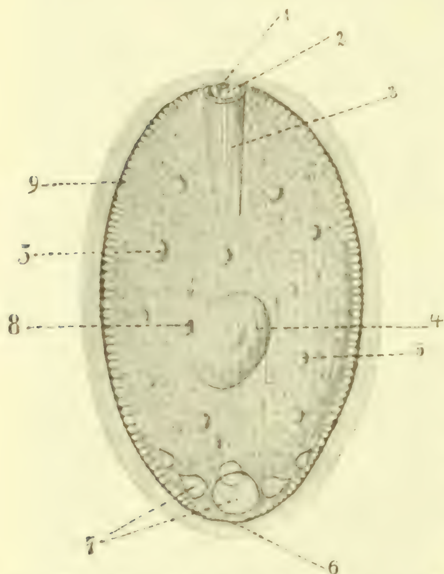


Fig. 22. Prorodon teres Ehbrg., von der Seite, $^{520}/_1$. *1* Cytostoma = Zellenmund, *2* Cytopharynx = Zellenschlund, *3* Reusen-(Stäbchen-)Apparat, *4* Macronucleus, *5* Nahrungskörper, *6* After, Cytopyge, *7* pulsierende Vakuole, Hauptvakuole und Bildungsvakuolen, *8* Micronucleus, *9* Pellicula mit darunter liegender Alveolarschicht des Protoplasmas. (Nach Schewiakoff 1889 aus Lang.)

Nach Untersuchungen von Rhumbler (1898) können Nahrungspartikel auch nach besonderen »Importgesetzen« ohne aktive Beteiligung des Protozoons in das Zellinnere gelangen. Wenn nämlich Fremdkörper in Berührung mit der Plasmaoberfläche gelangen, so gewinnt letztere auf sie eine größere Adhäsion als die umgebende Flüssigkeit, und der Fremdkörper gleitet in das Körperinnere hinein.

Bei vielen Formen, besonders Mastigophoren und Ciliophoren ist ein Zellmund (Cystostom) ausgebildet (Fig. 22). Durch denselben wird feste Nahrung entweder durch Verschlingen aufgenommen, oder die Nahrungspartikel werden mit etwas Wasser unter beständigen Bewegungen geeigneter Organellen in den Mund hineingestrudelt. Am Grunde desselben, welcher nicht selten mit einem komplizierten Schlundapparat versehen ist, bildet sich dann eine Vakuole, die sogenannte Nahrungsvakuole. Sie enthält Wasser und Nahrung und ragt in das Körperplasma hinein, welches den Grund des Schlundes umgiebt. Von diesem löst sie sich nach Erreichung einer gewissen Größe los und wandert nun von der Strömung des Protoplasmas ergriffen in das Zellinnere, wobei bestimmte Wege eingehalten werden.

Die Acineten saugen mit Hilfe von röhrenartigen Bildungen ihre Opfer aus.

Während ihrer Wanderung erfährt die Nahrungsvakuole samt der in ihr enthaltenen Nahrung mannigfache Veränderungen. Nach Greenwood (1894) verschwindet bei gewissen Formen auf bestimmten Stadien die helle Nahrungsvakuole, um später wieder aufzutauchen.

In der Vakuole tritt nach einiger Zeit eine Flüssigkeit von saurer Reaktion auf. Es wurde dies schon von Engelmann, Greenwood, le Dantec, Sounders u. a. festgestellt und zwar durch Einführung von Lackmus, Kongorot, Alizarinsulfosäure, Calcium- und Magnesiumsulfatlösung. Metschnikoff vermisste nur bei Noctiluca und Euplotes saure Reaktion.

Zum Nachweis der einzelnen Verdauungsvorgänge sind besonders in neuerer Zeit Vitalfärbungen viel angewandt worden. Hofer & Verworn verwandten zu diesem Zweck Bismarckbraun, le Dantec Alizarinsulfosäure, Brandt Hämatoxylinlösungen, Prowazek, Metschnikoff, Przesmycki und Plato haben sehr gute Erfahrungen mit Neutralrot gehabt, Prowazek empfiehlt auch Brillantkresylblau. Neutralrot giebt meist sehr präzise Resultate: der Vakuoleninhalt färbt sich bei saurer Reaktion rot, bei alkalischer gelblich.

Heunnetter, welcher ausgehungerte Plasmodien von Mycetozoën mit steriler Nahrung fütterte, z. B. getrocknetem Eiweiß oder Aleuronkörnchen von Ricinus, fand dass die Vakuolenbildung ganz unterblieb. Er vertritt nun die Ansicht, dass die saure Vakuolenflüssigkeit ausschließlich die Aufgabe habe, die Bakterien abzutöten und die Nahrung zu desinfizieren. Diese Deutung muss vorläufig recht kritisch aufgenommen werden.

Ueber die feineren sichtbaren Vorgänge bei der Verdauung der Protozoën existieren zahlreiche Untersuchungen an freilebenden Formen, so von Meissner, Lister, Wortmann, Greenwood, Celakowski und Stolc. Sie wurden in der Weise angestellt, dass gewisse Stoffe, wie Eiweißkörper, Kohlehydrate, Fette an die Protozoën verfüttert, und die Veränderungen an denselben studiert wurden. Eiweiß wird schnell aufgelöst, Stärkekörner von Ciliaten von außen allmählich angedaut und schließlich aufgelöst, während Rhizopoden Stärke meist nicht zu verdauen scheinen. Auch Fetten gegenüber scheinen sich die Protozoën recht verschiedenartig zu verhalten.

Ein wie reiches Gebiet für künftige, wichtige Forschungen hier vorliegt, können wir ermessen, wenn wir bedenken, dass bei parasitischen Protozoën noch kaum Ansätze zu Untersuchungen gemacht worden sind, wenn wir ferner bedenken, dass manche Formen in der Galle, andere im Harn, andere im Blut ihrer Wirte suspendiert vorkommen und aus diesen, der Analyse zugänglichen Flüssigkeiten ihre ganze Nahrung beziehen müssen.

Fermente. Bei der Verdauung sind verschiedene Fermente wirksam und einige haben sich bereits nachweisen lassen. Krukenberg fand zuerst in einem Glycerinextrakt aus Myxomycetenplasmodien ein peptisches bei saurer Reaktion wirksames Ferment.

Mouton (1902) konnte bei Amöben ein tryptisches, bei alkalischer Reaktion wirksames Ferment nachweisen, welches bei 55° C angegriffen, bei 60° C zerstört wird. Dieses von Mouton Amöbendiastase genannte proteolytische Ferment verdaut in vitro nur tote Bakterien, während es sich im Amöbenkörper an der Verdauung lebender Bakterien beteiligt.

Unverdaut gebliebene Reste werden von den Protozoën wieder ausgestoßen; eine solche Defäkation ist von Greenwood, Rhumbler u. a. bei Protozoën wiederholt beobachtet worden.

Viel schwerer sind die Etappen der Verdauung bei denjenigen Protozoën zu beobachten, welche an den Parasitismus in hohem Maße angepasst sind. Diese Formen ernähren sich von den Säften ihres Wirtes, indem dieselben in flüssigem Zustand durch ihre Körperoberfläche in ihr Inneres diffundieren. In manchen Fällen sehen wir dann im Innern des Parasiten sich festere Stoffe aus der Lösung wieder niederschlagen und in Form von Ballen und Klumpen auftreten. Die Verdauungsphysiologie solcher Formen ist noch vollkommen unbekannt. Man darf wohl vermuten, dass solche Parasiten ihre wichtigste Kraftquelle in der Zersetzung organischer Verbindungen besonders von Zucker finden werden.

Exkretion. Die löslichen Exkrete werden wohl, wie schon oben erwähnt wurde, durch die Thätigkeit der kontraktilen Vakuole aus dem Körper entfernt; bei den zahlreichen parasitischen Formen jedoch, welche einer kontraktilen Vakuole entbehren, wird wohl auch die Ausscheidung in flüssigem Zustand durch die Körperwand hindurch vor sich gehen.

Gewisse Körner und krystallartige Bildungen im Zellplasma bezeichnet man als »Exkretkörner«. Sie sind offenbar von sehr verschiedener chemischer Zusammensetzung. Nach den Untersuchungen von Schewiakoff, welcher sie bei Paramaecium caudatum aus phosphorsaurem Kalk bestehend fand (1894), verschwinden sie wieder, werden also wohl in gelöster Form ausgeschieden. Andere haben ihre Ausstoßung beobachtet, aber nur vor der Cystenbildung.

Sekretion u. s. w. Wir wissen von vielen freilebenden Protozoën, dass sie mannigfache Stoffe ausscheiden, aus welchen ihre Gehäusebildungen bestehen u. s. w. Auch von den parasitischen Formen können wir auf mancherlei Ausscheidungen mit Sicherheit schon nach dem jetzigen Stand unseres Wissens schließen.

Von den Antifermenten war oben die Rede. An dieser Stelle wollen wir in Kürze nur auf die Ausscheidung von Giften durch Protozoën eingehen.

Wenn ein räuberisches Protozoon ein anderes lebend verschlungen hat, so sahen wir das Opfer in der Nahrungsvakuole sehr bald, offenbar unter dem Einfluss eines Giftes sterben. Rhizopoden haben die Fähigkeit, lebhaft bewegliche Tiere durch die Berührung mit ihren Pseudopodien zu lähmen und auch die Wirkung der Trichocysten der Ciliaten wird eine ähnliche sein.

Wenn die Suktorien ein Beutetier, etwa ein kleines Infusor, ergreifen, so bleibt dasselbe zwar zunächst am Leben, aber es wird offenbar durch Giftwirkung gelähmt; denn es wird unbeweglich, und die kontraktile Vakuole bleibt im Zustande höchster Spannung erhalten. Schließlich stirbt das Opfer ab, während es ausgesaugt wird.

Einige derartige Gifte hat man schon näher zu untersuchen begonnen. Extrakte aus Plasmodiophora brassicae töten Paramaecium nach 1—$1^1/_4$ Stunden (Prowazek). Die Sarkosporidien scheiden ein für Warmblütler sehr heftiges Gift aus, das Sarkocystin. Laveran & Mesnil 1899 haben dasselbe genauer untersucht und gefunden, dass es, in Glycerinlösung Kaninchen ins Blut injiziert, dieselben nach kurzer Zeit tötet.

So werden wir denn zu der Vermutung geführt, dass die pathogene Wirkung mancher Protozoën, ähnlich wie von Bakterien, auf der Ausscheidung giftig wirkender Stoffe beruht. Eine besondere Stütze erhält diese Meinung durch die neueren Erfahrungen und Untersuchungen über natürliche und künstliche Immunität bei Infektionen mit Hämosporidien. Einiges Nähere hierüber findet sich unten in dem Abschnitt über Immunität. Möglicherweise handelt es sich bei den giftigen Stoffen um Fermente.

Ueber die Physiologie des Wachstums und der Fortpflanzung existieren bei parasitischen Protozoën noch gar keine Untersuchungen, kaum einige bei freilebenden Protozoën. Abgesehen von dem wissenschaftlichen Interesse hätte es eine große praktische Bedeutung, Näheres über diese Gebiete zu erfahren. GRASSI hat ausdrücklich darauf hingewiesen, wie wichtig es wäre, unter anderem Genaues über die Abhängigkeit der Fortpflanzung von der Wärme zu erfahren. Das Verhalten der Malariaparasiten (s. S. 734 und 884) deutet ja darauf hin, dass die Abhängigkeit in der That eine große sein kann.

Auch das ganze Gebiet der Reizbewegungen ist bei parasitischen Protozoën noch nicht untersucht. Bedenken wir, welch interessante Resultate bei freilebenden Formen erzielt worden sind, so können wir ermessen, welche wichtigen Folgen die Erforschung z. B. des Chemotropismus parasitischer Arten haben könnte. Wir gehen an dieser Stelle auf die Tropismen überhaupt nicht näher ein, da die Erfahrung gezeigt hat, dass oft nahe verwandte Formen sich sehr verschieden verhalten. Man vergleiche die Zusammenstellungen bei LANG und VERWORN.

C. Biologie.

Die Anpassungen, welche den parasitischen Protozoën den Aufenthalt und das Gedeihen in ihren Wirten ermöglichen, sind sehr mannigfach und werden meistens im speziellen Teil erörtert werden müssen. Nur einigen allgemeinen Betrachtungen sei hier Raum gewährt.

Die Anpassung an den Wirt ist natürlich eine verschieden weit gehende, je nach der Stufe des Parasitismus, welche die Art kennzeichnet. Wir können in der Hauptsache die Parasiten in drei Gruppen sondern, nach den Beziehungen, in welchen sie zu ihren Wirten stehen:

1. Kommensalen, d. h. Gäste, welche die Lebensweise ihres Wirts zu ihrer Ernährung benützen, indem sie entweder von den Abfällen seiner Mahlzeit, oder von Stoffen sich nähren, welche unbenutzt den Verdauungskanal des Wirts passieren. In letzterem Fall handelt es sich meist um Tiere, deren Lebensweise derjenigen von Pflanzen, welche sich von faulenden Substanzen ernähren, entspricht; man nennt ihre Lebensweise daher eine saprophytische. Alle diese Tiere stimmen darin überein, dass sie ihrem Wirt nichts entziehen, was zu seinem Gedeihen notwendig wäre.

2. Symbioten, d. h. Gäste, welche zwar von ihrem Wirt einen Vorteil beziehen, ihm aber durch gewisse ihrer Eigenschaften ebenfalls nützlich sind.

3. Echte Parasiten, d. h. Gäste, welche ihrem Wirt lebende Substanz oder fertige Nährsäfte entziehen.

Je nachdem die Gäste dieser drei Gruppen sich äußerlich an ihrem Wirt, oder in dessen Körper finden, unterscheiden wir:

1. Ektokommensalen. 2. Entokommensalen.
3. Ektosymbioten. 4. Entosymbioten.
5. Ektoparasiten. 6. Entoparasiten.

Die wichtigsten unter ihnen, welche auch vornehmlich einen Gegenstand dieses Buches bilden, sind die Entoparasiten.

Nicht alle Gruppen der Protozoën waren geeignet Parasiten, insbesondere Entoparasiten aus sich hervorgehen zu lassen; wir kennen keine parasitischen Thalamophoren oder Radiolarien. Stellen doch diese Gruppen des Protozoënstammes ebenso feste Anpassungen an ihre Lebensbedingungen dar, wie etwa die Sporozoën an den Parasitismus; denn von diesen kennen wir wiederum keine nichtparasitischen Formen.

Was die Wirte anlangt, so bleibt keine Abteilung des Tierreichs von den parasitischen Protozoën verschont. Von den Protozoën selbst bis zum Menschen sind Angehörige aller Klassen und Ordnungen bisher schon als Wirte von parasitischen Protozoën nachgewiesen worden.

In ihren Wirten bewohnen sie die verschiedensten Organe. Sie finden sich in der Haut, den Sinnesorganen, dem zentralen und peripheren Nervensystem, im Blut, im Darm und seinen sämtlichen Anhangsorganen, in den Muskeln, den Geschlechtsorganen u. s. w. Nur im Knorpel und Knochen sind meines Wissens noch keine parasitischen Protozoën nachgewiesen worden. Je reicher an Flüssigkeit ein Organ ist, desto mehr scheint es dem Parasitismus ausgesetzt zu sein.

Nach ihrem speziellen Vorkommen können wir unterscheiden:

1. Organparasiten,
2. Gewebeparasiten u.
3. Zellparasiten.

Organparasiten sind diejenigen Formen, welche die Hohlräume von Organen des Wirtskörpers bewohnen; sie unterscheiden sich in der Form oft auffallend von nahe verwandten Gewebeparasiten. Letztere bewohnen entweder frei oder von Cysten, welche der Wirt aus Zellen um sie herum bildet, umhüllt das Innere von Geweben der Muskeln, des Nervensystems, der soliden Eingeweide u. s. w. Die Zellparasiten bewohnen das Zellplasma von Gewebezellen.

Zu den Organparasiten gehören die Blutparasiten, welche wie die Trypanosomen die Blutflüssigkeit bewohnen; die Hämosporidien, welche in den Blutkörperchen schmarotzen, sind Zellparasiten.

Zu den Gewebeparasiten gehören beispielsweise auch gewisse Hautparasiten: diejenigen nämlich, welche nicht äußerlich auf der Haut sitzen, sondern in derselben und daher auch als Entoparasiten aufzufassen sind.

Eine besonders eigenartige Form des Zellparasitismus ist durch die Kernparasiten vertreten. Es sind dies Formen, welche den Zellkern ihrer Wirtszelle als Aufenthaltsort bevorzugen. Sie scheinen aber in den meisten Fällen nicht obligatorisch an diesen Wohnort gebunden zu sein und gehen nicht zu Grunde, wenn sie im Zellplasma der Wirtszelle liegen bleiben.

Ueberhaupt sind die verschiedenen Protozoënformen verschieden streng an ihren Aufenthaltsort gebunden. Mit andern Worten: während manche

Formen sehr einseitig angepasst sind, giebt es solche von weitgehender Vielseitigkeit.

Das zeigt sich zunächst schon an ihrem Verhalten zur Species des Wirts; dass manche Formen nur bei den Angehörigen einzelner Klassen oder Ordnungen des Tierreichs schmarotzen, wird sicherlich auf wichtige biologische Zusammenhänge zurückführbar sein: z. B. dass Sarkosporidien nur bei luftatmenden Wirbeltieren, Gregarinen bei Wirbeltieren noch gar nicht, Protozoën als Parasiten von Pflanzen fast gar nicht gefunden wurden u. s. w. Das Vorkommen von gewissen amöbenartigen Formen bei Flagellaten (Volvox, Haematococcus), sowie von Vampyrellen bei Algen spricht nicht dagegen; da diese Formen eher als Zellräuber aufzufassen sind. Es bliebe eigentlich nur Plasmodiophora brassicae. Doch wollen wir darauf nicht weiter eingehen, da erst eine genauere Erforschung des Vorkommens präzise Fragestellungen erlauben wird.

Dagegen steht es fest, dass manche Formen die Fähigkeit haben, verschiedene Wirte zu befallen, z. B. Trypanosoma brucei, Coccidium cuniculi, Legeria octopodiana, Ichthyophthirius multifiliis u. a. Im Gegensatz zu ihnen sind zahlreiche Arten auf einen Wirt oder auf eine Gruppe von nächstverwandten Wirten beschränkt. Dabei verhalten sich nahe verwandte Parasitenspecies oft merkwürdig verschieden; während man z. B. Tryponosoma brucei und Tr. lewisi in Hunden nebeneinander im gleichen Blut züchten kann, verschwindet Tr. brucei und nur Tr. lewisi pflanzt sich sehr lebhaft fort, wenn man von diesem Blute Ratten injiziert.

Ein Beispiel von strenger Gebundenheit an den Wirt scheinen die Parasiten der menschlichen Malaria in ihrer ungeschlechtlichen Generation darzustellen. In derselben findet man sie nämlich ausschließlich im Menschen. Die geschlechtliche Generation dagegen findet sich in einer ganzen Reihe von Anophelesspecies, ist aber auf die Angehörigen dieser Gattung beschränkt und ist nicht imstande, in den nächsten Verwandten dieser Schnakengattung, den Culexarten, zu gedeihen.

Ganz verschieden verhalten sich die parasitischen Protozoën auch zu den Teilen des Wirtes, den sie befallen. Während die einen nur ein Organ, nur ein Gewebe, ja nur eine bestimmte Zellenart aufsuchen, können andere in fast allen Teilen ihrer Wirte ihr Fortkommen finden.

Die Koccidien kommen ausschließlich in Zellen, und zwar fast ausschließlich in Epithelzellen vor, die Hämosporidien sind in ihrer ungeschlechtlichen Generation an die Blutkörperchen, vielleicht sogar ausschließlich an die Erythrocyten gebunden, die Mastigophore Lamblia intestinalis wird nur im Dünndarm gefunden, und die merkwürdigen Infusorienformen der Huftiere kommen beim Pferd nur im Blinddarm, bei den Wiederkäuern nur im Pansen und Netzmagen vor. Auch die Sarkosporidien scheinen ausschließlich in Muskelzellen vorzukommen, die Gregarinen hat man nur im Darm oder Cölom ihrer Wirte entdeckt.

Im Gegensatz dazu findet sich der Parasit der Barbenseuche Myxobolus pfeifferi in fast allen Organen des Wirtes, im Bindegewebe des Darms, in Niere, Milz, Leber, Ovarium und vor allem in den Muskeln. Eine ähnlich weite Verbreitung in seinem Wirt hat der Parasit der Pebrine, Nosema bombycis.

Je inniger ein Parasit an seinen Aufenthaltsort gebunden ist, umso mehr spricht sich dies in seiner Organisation aus. Viele Gregarinen z. B. besitzen eigenartige, oft sehr komplizierte Haftapparate, mit denen sie während der längsten Periode ihres Lebens an dem Darmepithel ihres Wirtes festhaften. (Fig. 23 u. 24.)

Die Trypanosomen, welche im Blut und in exsudierten Flüssigkeiten sich lebhaft bewegen, besitzen eine Körpergestalt, welche zu diesem Zwecke sehr geeignet ist. Und wie verschieden sind die Formen der Myxosporidien, je nachdem sie in den Flüssigkeiten der Harnblase, Gallenblase, oder in den Geweben der Muskeln oder der massiven Eingeweide vorkommen!



Fig. 23.
Pterocephalus nobilis, dessen Haftorgane sich zwischen die Epithelzellen des Wirtes erstrecken nach Léger & Duboscq.



Fig. 24. Pyrinia moebuszi, deren Haftapparat bis zur Basalmembran der Wirtszelle reicht (n. Léger & Duboscq).

Vielfach kann man aus der Form der Parasiten auf die Natur ihres Aufenthaltsortes schließen. Allerdings muss man sich dabei hüten, mit solchen Schlüssen zu weit zu gehen. Denn wer hätte sich je vorgestellt, dass die Amoeba coli oder Balantidium coli in solche Tiefen der Gewebe einzudringen vermöchten?

Vgl. hierzu auch unten S. 895 die Bemerkungen über die Wanderstadien der Malariaparasiten.

Bezeichnenderweise sind bei vielen parasitischen Protozoën die Bewegungsorganellen rückgebildet. Die vegetativen Zustände sind unbeweglich und nur in den Fortpflanzungsperioden tritt wieder das Bedürfnis nach Beweglichkeit ein und damit die Ausbildung der nötigen Organellen: Pseudopodien, Geißeln, Cilien.

Vermehrungsvorgänge, welche bei freilebenden Formen in Cysten vor sich gehen, können bei parasitischen Protozoën in freiem Zustand vor sich gehen, wenn sie nur zur Ausbreitung im gleichen Wirtsindividium dienen sollen: so bei Myxomyceten, Flagellaten, Koccidien.

Uebertragung und Wirtswechsel. Jeder Parasit muss mit Einrichtungen versehen sein, um bei Lebzeiten seines Wirtes oder nach dessen Tod seine Art auf andere Wirtsindividuen übertragen und damit erhalten zu können.

Bei den Amöben, den Mastigophoren und den Ciliophoren geschieht dies durch Vermittlung von Dauerzuständen, welche auch bei den freilebenden Formen vorkommen. Eine Ausnahme in dieser Beziehung machen die Trypanosomen unter den Mastigophoren, welche entweder direkt beim Coitus oder durch blutsaugende Insekten in Entwicklungszuständen übertragen werden, welche keinerlei Schutzhüllen besitzen. Dauerformen sind bis jetzt bei ihnen noch nicht bekannt geworden.

Die meisten übrigen Formen aus den oben genannten Abteilungen müssen jedoch beim Uebergang von einem Wirtsindividuum auf ein anderes ein Medium passieren, welches ihren gewöhnlichen Zuständen schädlich ist, meist Luft oder Wasser. Sie müssen auch davor geschützt sein,

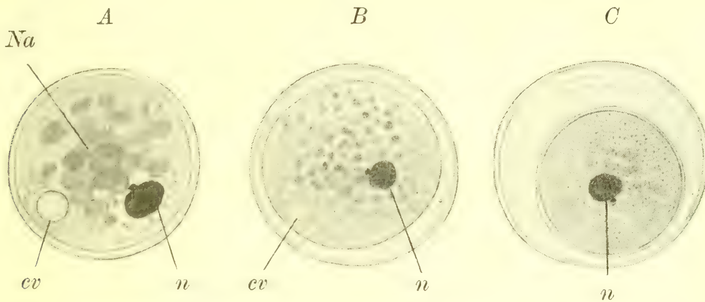


Fig. 25. 3 Stadien der Cystenbildung eines Ciliaten: Colpoda cucullus Stein. *A* das Infusor hat sich abgerundet und scheidet die erste gallertige Hülle ab, *B* u. *C* allmähliche Ausscheidung der einzelnen Schichten und der letzten festen Hülle. *cv* kontraktile Vakuole, *n* Haupt- und Nebenkern, *Na* Nahrungspartikel.

im Magen oder Darm von Tieren, in denen sie nicht zu parasitieren imstande sind, aus ihrer Hülle herauszugeraten und verdaut zu werden.

Allen diesen Zwecken vermag die bei den freilebenden Formen der betreffenden Gruppen ebenfalls verbreitete Einrichtung der Encystierung zu begegnen. Wir verstehen darunter die Bildung einer oder mehrerer fester Hüllen, welche vom Ektoplasma des Tiers abgeschieden werden. Ehe das Tier diese sogenannte Cyste abscheidet, pflegt es sich zur Form einer Kugel zusammenzuziehen (Fig. 25) und sein Plasma von halbverdauten Nahrungsresten, Exkretkörnern u. s. w. zu befreien. Durch lebhafte Thätigkeit der kontraktilen Vakuole wird das Plasma wasserärmer und unter beständiger Rotation wird die Cyste schichtenweise abgeschieden. So entsteht also bei Gefahr der Austrocknung oder bei irgend welchen drohenden Schädigungen ein Zustand des Tieres, welcher es befähigt, den natürlichen Gefahren zu trotzen. Bei parasitischen Protozoën werden die Cysten entweder nach dem Tod des Wirtes frei oder sie werden bei dessen Lebzeiten aus seinem Körper entleert und geraten auf irgend eine Weise in einen neuen Wirt.

Bei vielen Protozoën, auch parasitischen, werden solche Cysten auch zu Zeiten der Fortpflanzung gebildet: so bei Amöben und Infusorien. In den Cysten findet dann oft eine massenhafte Vermehrung der Tiere statt (vgl. Ichthyophthirius Fig. 18).

Diese Erscheinungen leiten uns über zu denjenigen Dauerformen, welche die charakteristische Eigentümlichkeit der ausgesprochensten Parasiten unter den Protozoën sind, zu den Sporen der Sporozoën. Es sind dies beschalte Fortpflanzungskörper, welche besonders geeignet sind, für die Verbreitung der betreffenden Art zu sorgen.

Die Sporen können einen oder mehrere Keimlinge umschließen; es kann bei ihrer Bildung das ganze lebende Plasma des Sporozoënkörpers aufgebraucht werden oder nur ein Teil desselben; im ersten Fall stehen sie den Cysten näher als im letzteren.

Die Sporen sind meist kuglig oder oval geformt, doch kommen auch besondere Anpassungen der Sporen vor, welche teils dazu dienen, sie an ihren Wirt zu fixieren, während der Keim ausschlüpft (Knidosporidiensporen), teils auch die Verbreitung der Art fördern mögen. So mögen die Fortsätze der Sporen von Ceratomyxa linospora dazu dienen, die Sporen im Wasser recht lange schwebend zu erhalten und so die Wahrscheinlichkeit, einen neuen Wirt zu infizieren, zu erhöhen. (Fig. 26.)

Meist finden die parasitischen Protozoën ihre Verbreitung auf neue Wirte dadurch, dass die Sporen oder Cysten von solchen zufällig mit



Fig. 26. Spore von Ceratomyxa linospora (nach Doflein).

der Nahrung aufgenommen werden. Nur in dem Wirt, nicht in anderen Tieren öffnet sich die Hülle wahrscheinlich unter dem Einfluss der spezifischen Verdauungssäfte, und der Keimling wird frei, um oft erst nach längeren Wanderungen den Ort zu erreichen, wo er heranwächst. Den Darm nicht geeigneter Tiere passieren die Dauerformen vielfach ohne Schaden zu leiden und haben noch einmal die Möglichkeit in die richtigen Wirte zu gelangen.

Wie wir es von vielen parasitischen Metazoën kennen, so haben wir in neuerer Zeit auch bei Protozoën die Einrichtung des Wirtswechsels kennengelernt. Wie bei den Bandwürmern die Finne häufig in einem Pflanzenfresser, der ausgewachsene Bandwurm in dem Raubtier, welches diesen vertilgt, vorkommt, so leben gewisse Hämosporidien im ersten Abschnitt ihres Lebens im Blut eines Wirbeltieres, in dem zweiten in den Organen einer Stechmücke. Der Akt des Blutsaugens bewirkt in diesen Fällen die Infektion beider Wirte, aber das Wirbeltier wird von einer anderen Generation des Parasiten heimgesucht als die Stechmücke. Dabei ist der Parasit natürlich in allen seinen Stadien aufs innigste an den Wirt, seine Organisation und Lebensweise angepasst. Das wurde in diesem Buche ja schon von Ruge in dem Abschnitt über die Malariaparasiten auseinandergesetzt. Nur auf zwei Punkte will ich an dieser Stelle wegen des biologischen Interesses noch aufmerksam machen: Einmal auf die enge Verbindung des Wirtswechsels mit dem Generationswechsel, welche ebenso eine Ausnützung auch bei nicht parasitischen Formen vorhandener Einrichtungen darstellt, wie wir das

vorher bei der Kombination von Cystenbildung und Fortpflanzung sahen. Dann ist aber auch zu beachten, dass hier die einzelnen Stadien in ihrer Form deutlich ihre Funktion zum Ausdruck bringen, dass z. B. alle Stadien, welche in und zwischen Zellen zu wandern haben, dieselbe lanzettliche Form besitzen, welche wir bei den Sporozoïten der Gregarinen, bei Trypanosomen, bei den Wanderstadien der Koccidien antreffen. Diese Gestalt wird aufgegeben, sobald die Funktion erfüllt ist.

Der Wirtswechsel ist eine Erscheinung, auf welche bei ferneren Forschungen über die pathogenen Protozoën aufmerksam geachtet werden muss.

D. System der Protozoën.

Stamm: Protozoa.

I. Unterstamm: **Plasmodroma** Doflein
- I. Klasse: **Rhizopoda** v. Siebold
  - I. Ordnung: **Amoebina** Ehrenberg
  - II. » Heliozoa Haeckel
  - III. » Radiolaria Johannes Müller
  - IV. » Foraminifera d'Orbigny
  - V. » **Mycetozoa** de Bary
- II. Klasse: **Mastigophora** Diesing
  - I. Unterklasse: **Flagellata** Cohn em. Bütschli
    - I. Ordnung: **Protomonadina** Blochmann
    - II. » **Polymastigina** Bütschli und Blochmann
    - III. » Euglenoidina Klebs
    - IV. » Chromomonadina Blochmann
    - V. » Phytomonadina Blochmann
  - II. Unterklasse: **Dinoflagellata** Bütschli
    - I. » Adinida Bergh
    - II. » Dinifera Bergh
  - III. Unterklasse: **Cystoflagellata**
    - Anhang: **Trichonymphidae** Leidy
- III. Klasse: **Sporozoa** Leuckart
  - I. Unterklasse: **Telosporidia** Schaudinn
    - I. Ordnung: **Coccidiomorpha** Doflein
      - I. Unterordnung: Coccidia Leuckart
      - II. » Haemosporidia Danilewski em. Schaudinn
    - II. Ordnung: **Gregarinida** Aimé Schneider em. Doflein
      - I. Unterordnung: Eugregarinaria Doflein
      - II. » Amoebosporidia Aimé Schneider
  - II. Unterklasse: **Neosporidia** Schaudinn
    - I. Ordnung: **Cnidosporidia** Doflein
      - I. Unterordnung: Myxosporidia Bütschli
      - II. » Microsporidia Balbiani
    - II. Ordnung: **Sarcosporidia** Balbiani.

Anhang: Serumsporidia, Haplosporidia, Lymphosporidia u. s. w.

II. Unterstamm: **Ciliophora** Doflein
- I. Klasse: **Ciliata**
  - I. Ordnung: **Holotricha** Stein
  - II. » **Heterotricha** Stein

III. Ordnung **Oligotricha** Bütschli
IV. » **Hypotricha** Stein
V. » **Peritricha** Stein
II. Klasse: **Suctoria** Bütschli.

E. Die Protozoën und die Zellpathologie.*)

Die bis jetzt mehr in morphologisch-biologischer Richtung mit großem Eifer betriebene Protozoënforschung hat auch schon einige Thatsachen ermittelt, die geeignet zu sein scheinen, manche Probleme der Zellpathologie von einer neuen Seite zu beleuchten und es ist zu hoffen, dass in diesem Sinne durch eine systematisch betriebene Experimentalforschung noch weitere Thatsachen beigestellt und neue Fragestellungen angebahnt werden. Zunächst dürfte man experimentell durch geeignete Elimination das günstige Korrelationsverhältnis zwischen Protoplasma und Kern verändern und so neue, zum Teil pathologische Modifikationen des Zelllebens erhalten; auch könnte durch eine Mehraufnahme von Nährstoffen die Zelle in einen nutritiven Reizzustand versetzt werden, durch den gewisse Ausfällungen und Entmischungen in der Zelle selbst angeregt und die Zahl sowie Zusammensetzung der vorhandenen, verschiedenartigen Granulationen verändert würde.

In diesem Sinne ist es auffallend, dass in lang andauernden Kulturen von Dileptus, die in einen sog. Depressionszustand durch fortgesetzte Vermehrung (Hertwig, Calkins) gelangten und nicht mehr imstande sind zu futtern, in dem Stadium, da sie sich erholen, große Paraglykogenkugeln entstehen (Jod braunrot, Acid. acet. gelöst, nur bleibt eine körnige Unterlage übrig, gelöst ferner durch 10 proz. Salpetersäure und Schwefelsäure, unlöslich im absolut. Alkohol), die später abermals schwinden. Aehnliche Tropfenbildungen kommen nach der Konjugation der Stylonychia pustulata zustande, sobald der neue Kern noch nicht aktionsfähig ist; beide Erscheinungen dürften mit einer nicht vollen Aktivierungsfähigkeit der Kernsubstanzen und einer Störung des Gleichgewichtszustandes zwischen Kern und Protoplasma in Zusammenhang stehen. Unter dem Einfluss gewisser toxischer Substanzen fällt auch in den Geschwulstzellen (Langhans) und in den weißen Blutkörperchen bei Eiterungen und Entzündungen (Ehrlich) das Glykogen in Kornform aus und Czerny konnte experimentell an Hunden dieselbe Thatsache feststellen.

Durch Hunger wird auch das Protoplasma verändert und es kommt hier eine Abscheidung eines klebrigen Stoffes zustande, durch den nach Stolc bei Pelomyxa die Kerne und Glanzkörper agglutinieren; auf diese Weise können dann verschiedene tropfige »Einschlüsse«, da sie flüssig sind, innig zusammenbacken und schließlich zu größeren Ballen verschmelzen, wie es bei der Degeneration der Cysten von Monas vivipara der Fall ist. Auf ähnliche Weise mag auch das Chromatin rasch sich teilender Sexualzellen, deren ernährende Thätigkeit modifiziert wurde, zu den charakteristischen Figuren zusammenbacken. Vielleicht kann man auf diesem Wege neue experimentelle Angriffspunkte für die Lösung von bis jetzt ausschließlich morphologisch einseitig behandelten Fragen gewinnen.

---

*) Bearbeitet von S. v. Prowazek.

Verworn hat zuerst auch die nekrobiotischen Erscheinungen der Protozoën mit den Absterbeerscheinungen der Metazoënzellen verglichen. Beim Absterben mancher Infusorien, wie Prorodon, Hypotricha u. s. w. kommt es zu einer myelinen Degeneration und Kölsch (1902) wies bei Opalina und Balantidium nach, dass es auch hier zu einem komplizierten metamorphotischen Nekrobioseprozess kommen kann, wobei neben dem Myelin Paramyelin thatsächlich erst entsteht und gewisse Analogie zu der Amoyloïddegeneration aufweist. —

In der letzten Zeit wurde die Idee einer konstanten Wechselbeziehung zwischen Kern und Protoplasma immer häufiger ausgesprochen und R. Hertwig (Biolog. Centralbl. XXIII. 1903) gebührt das Verdienst, die Lehre von einer konstanten Kern-Protoplasmarelation ganz präzise gefasst zu haben. Durch verschiedene äußere sowie innere Umstände können Verschiebungen in dieser in jedem Augenblick bestimmten Relation eintreten und mannigfache Veränderungen in der Zelle zur Folge haben. Betrachten wir zunächst die Veränderungen des Kernfaktors in dieser Relation. Hertwig fand bei Actinosphaerium eine eigenartige physiologische Kerndegeneration, die jedesmal dann eintrat, sobald die Kulturen stark gefüttert wurden und eine Befruchtung als regulatorische Korrektur gegen die Verschiebung des Massenverhältnisses von Kern und Protoplasma ausgeblieben war. Es bildeten sich Riesenkerne aus, die schließlich ausgestoßen wurden, das zurückgebliebene Protoplasma enthielt dann keine Kerne mehr und starb nach 1—2 Tagen ab. Die Veränderung ging von dem Innenkörper des Kernes aus, indem das Plastin übermäßig anwuchs und die Chromatinkörper an die Wand drückte. Diese Thatsache dürfte für die Bedeutung und Auffassung der eigentlichen Nukleolarsubstanz — des Plastin — von Wichtigkeit sein. Hertwig übertrug dann die Resultate dieser seiner Beobachtung auf das Gebiet der Neoplasmen, die er als eine Folge einer physiologischen Degeneration auffasst. (Vergl. Hertwig: Ueb. physiol. Deg. b. Prot. Sitzungsber. der Gesellschaft für Morph. u. Physiologie München 1900). Schaudinn hat eine eigenartige Degeneration der Sporonten der Cyclospora caryolitica beobachtet, die auch hier erwähnt werden soll. Bei starken Infektionen sterben nämlich die durch zweimalige Teilung des Makrogametenkernes entstandenen Reduktionskörper nicht ab, sondern unterliegen weiteren Teilungen, während der eigentliche reduzierte Kern degeneriert; dabei lockern die Kerne nicht mehr ihr Chromatin auf und lassen keine feinere Struktur erkennen. Die Mikrogameten kopulieren sodann mit den Reduktionskernen. Bald verliert das Protoplasma sein normales Aussehen und es treten in ihm braune Körper auf, die man mit Hertwig und Kasanzeff auf eine Zersetzung des Chromatins zurückführen dürfte. Schaudinn vergleicht diese Gebilde mit der kolloïden Degeneration der Metazoënzellen. Auch bei den Kaninchenkoccidien dürften ähnliche Degenerationen vorkommen. (Schaudinn, Arb. aus d. K. Gesundheitsamte XVIII 1902.)

Sehr interessante Verhältnisse finden wir bei den Veränderungen des zweiten Faktors — dem Protoplasma — in der konstanten Relation durch fortgesetzte Kultur unter Ausschluss der geschlechtlichen Korrektur. Bei Euplotes harpa, einer marinen hypotrichen Form, wird das Chromatin des Kernes gleichsam ausgelaugt, so dass eine Art von Negativkern zustande kommt, wobei gleichzeitig Teile des Zellleibes samt dem komplizierten Wimperapparat in eigentümlicher Weise abgeschnürt werden (sog. Protoplasmadiminution, Prowazek, Protozoënstudien III.,

Arb. d. zool. Inst. d. Univ. Wien, XIV 1901). Bei der Stylonychia mytilus kommt es sogar zu einer Hyperregeneration des Hinterendes, indem hier bis 3 Hinterenden mit 3 Schwanzborsten angelegt und wiederum unter Narbenbildung resorbiert werden. Es liegt hier gleichsam ein Neoplasma der Zelle vor, das aber vielfach noch durch die Selbstregulation der Zelle behoben wird. Schließlich gingen aber solche Kulturen ein.

F. Protozoëndiagnostik.*)

In der letzten Zeit ist vielfach die Frage ventiliert worden, wie man Protozoënzellen von den Zellen der Metazoën scharf differenziert. Die Beantwortung dieser Frage stößt in Anbetracht der überaus großen Mannigfaltigkeit des Aufbaues der Protozoën auf sehr große Schwierigkeiten. Im allgemeinen kann derzeit nur die Feststellung des gesamten Entwicklungscyklus des Protozoons uns eine diagnostische Gewissheit liefern. Sowohl das Protoplasma mit seinen Einschlüssen als auch der Kern mit seinen Innenkörpern können uns dem derzeitigen Stande der Forschung gemäß nicht das Material liefern, auf Grund dessen man eine allgemein giltige Regel für die Beurteilung der Protozoënnatur aufzustellen in der Lage wäre. Feinberg versuchte in einer ganzen Reihe von Arbeiten den Nachweis zu führen, dass der Kern der Hauptklassen der einzelligen tierischen (pflanzlichen) Organismen eine Ausnahmestellung unter allen Zellen der Tier- und Pflanzenwelt einnimmt. Den Beweis sucht er durch die Romanowskische Färbung, besonders auf Grund der Beschaffenheit der Innenkörper zu erbringen; abgesehen davon, dass das Wesen der Färbung (ob chemisch oder physikalisch) bis jetzt noch unklar ist, ein Umstand, der im Hinblick auf die genannte Färbung um so mehr zu berücksichtigen ist, ist auch die chemische Natur der sog. Nukleolenstoffe gar nicht bekannt und man kann aus diesen beiden angeführten Gründen nicht gleichsam in der Färbung eine chemische Reaktion der Nukleolen erblicken. Dieser Einwand wäre allerdings nicht so schwerwiegend, wenn nur wenigstens die »Nukleolen« einheitliche Gebilde im morphologischen Sinne wären. Dem ist nicht so. Auch bei den Metazoën kommen sog. chromatische Nukleolen vor, die zum Teil alles Chromatin des Kernes in sich vereinigen (Asteriasei, Hartmann, Karyomeriten, Goldschmitt); bei der Spermatogenese mancher Insekten bildet sich aus dem sog. accessorischen Chromosom ein Nucleolus aus; andererseits sind bei den Protozoën, wie schon vor Feinberg bekannt war (Bütschli, Scheel, Keuten, Blochmann, Siedlecki, Labbé, Schaudinn, Doflein u. s. w.) die sog. Innenkörper die verschiedenartigsten Gebilde, die zum Teil rein chromatisch sind, zum Teil neben dem Chromatin auch Plastin (Hertwig) enthalten, zum Teil von diesem allein gebildet werden und bei manchen Flagellaten als Zentronukleolen (Blochmann, Keuten) Homologa der sog. Hermannschen Zentralspindel sind. Selbst in einer kleineren Gruppe, wie es die Mastigophoren sind, findet man, wie aus den morphologischen Abschnitten dieser Zusammenstellung hervorgeht, die mannigfachsten Abweichungen. (Vgl. hierzu auch im allgemeinen Teile das Kapitel über den Kern.) Dies ist ja nicht zu ver-

*) Bearbeitet von S. v. Prowazek.

wundern, da, wie schon früher erwähnt wurde, innerhalb der Protozoën gleichsam die ganze Entwicklung der Kernteilung sich abgespielt hat; FEINBERG ist im Irrtum, wenn er sich gegen den richtigen Satz von MARCHAND: »der Kern der Protozoën weise die größten Verschiedenheiten auf« wendet. Wie verschieden ist doch der Kern der Flagellaten! Da giebt es Vollkerne, Bläschenkerne, die sich amitotisch teilen, Bläschenkerne, deren Innenkörper sich auflöst und an der Spindelbildung sich beteiligt, und Kerne mit einem Innenkörper, der keine chromatische Substanzen enthält und als Centronucleolus funktioniert! Man darf sich eben nicht auf die bloße Färbung verlassen, sondern muss die Entwicklungs- und Teilungsstadien der Kerne untersuchen.

Die in den Krebsgeschwülsten vorkommenden fraglichen Körper, welche von vielen als Protozoën gedeutet wurden, haben zwar eine deutliche doppeltkonturierte Membran, eine schwach färbbare, gerinnselige Masse und einen oder mehrere Körner, die tinktoriell deutlich nachweisbar sind; Teilungsstadien und Fortpflanzungszustände sind weder deutlich abgebildet noch genau beschrieben worden.

Diese Körper scheinen aber nur gerinnungsartige Ausfällungen von Vakuolen zu sein, deren Substanz oder Substanzen zuerst zentral körnig ausfielen und dann von hier aus in dem nun verdünnten Medium nach Art der FISCHERschen Strahlenerreger weitere neue gerüstartige Ausfällungen anregten, die ein »radiär gestreiftes« Protoplasma vortäuschen. Wären die Körper thatsächliche Cystenzustände von Protozoën, so müsste sich um die doppeltkontourierte Membran noch eine Alveolenwandung der erkrankten Zelle bei einer guten Fixierung nachweisen lassen. Andere Einschlüsse als etwa diese FEINBERGschen Körper sind auf in Karyorrhexis begriffene Kerne oder auf degenerierende Archoplasmen, sowie auf intracellulär aufgenommene degenerierende Leukocytenteile zurückzuführen. (Vgl. APOLANT & EMBDEN, Z. f. Hyg., 42. Bd. 1903.) Auch die vielfach als Koccidien des Molluscum contagiosum beschriebenen Körper sind keine Protozoën, sondern typische Degenerationsformen. Neben dem Kern, der später gefaltet, platt und zur Seite gedrängt wird, taucht in dem schon etwas veränderten Protoplasma eine dunkle Stelle auf, die später in einzelne Inseln zerfällt, die dadurch, dass sie die Plasmafaserung zur Seite drängen, schärfer abgegrenzt werden und in der Folgezeit ein kompakteres kolloïdales Aussehen gewinnen; der Kern schrumpft inzwischen beträchtlich zusammen und sitzt der Masse seitlich an. Auch die Vaccinekörper sind keine parasitischen Protozoën, sondern Degenerationsformen, die aber ein submikroskopischer Organismus wohl erregen mag (vgl. WASIELEWSKI). Die Besprechung der anderen Pseudoprotozoën würde hier zu weit führen — sie gehört auch eher in das Kapitel der Cellularpathologie.

Litteratur.

Die Pseudoparasitenlitt. ist in LABBÉ, Sporozoa, Das Tierreich 1899 angeführt.

FEINBERG, Ueber Amoeben und ihre Unterscheidung von Körperzellen. Fortschritte der Medizin, 1899, Heft 3. — Ders., Ueber die Unterscheid. des Kernes der Pflanzenzellen von dem Kern d. einzelligen tierischen Org. Ber. d. deutschen bot. Gesellschaft, 1902, Heft 5. — Ders., Ueber den Bau der einzelligen tierischen Organismen und über ihre Unterschiede von Körper und Pflanzenzellen. Berliner klin. Wochenschr., 1902, Heft 24. — Ders., Ueber d. Gewebe und die Ursache d. Krebsgeschwülste. Deutsche med. Woch., S. 67, 1903.

G. Die Protozoën und die Immunität.*)

Die Wichtigkeit mancher Protozoën als Krankheitserreger brachte es begreiflicherweise mit sich, dass man frühzeitig auf das neue Gebiet der Protozoënkunde die Thatsachen und Gesetze, die auf dem Felde der Immunitätslehre der bakteriellen Krankheitserreger gewonnen wurden, zu übertragen versuchte. Die Immunitätsfrage wurde aus naheliegenden Gründen zuerst bezüglich der Malaria diskutiert; auf einer Reise nach Neu-Guinea machte Robert Koch (Dtsch. med. Wochenschrift, Nr. 49 und 50) die Beobachtung, dass in diesen Landstrichen zwar die Kinder unter 10 Jahren an Malaria leiden, dagegen die Erwachsenen durch eine natürliche erworbene Immunität geschützt sind. Glogner (Virchows Archiv 1900. Bd. CLXII, S. 222) machte den Versuch, diese Erscheinung durch eine Art von Selektion dahin zu erklären, dass die empfindlichen Erwachsenen sterben und nur die durch eine natürliche angeborene Immunität ausgestatteten Individuen selbst in Fieberdistrikten von der Malaria nicht befallen werden. Koch betonte aber ferner, dass man in den Gegenden, wo Chinin gegen die Malariakrankheit verwendet wird, den natürlichen Immunisierungsvorgang unterbricht und die bis jetzt zum Teil erworbene Immunität zerstört, auch schützt nach diesem Forscher etwa die gegen Tertiana erworbene Immunität nicht das Individuum gegen die Quartana und umgekehrt.

Kochs Beobachtungen konnten durch die Mitglieder der englischen Malariaexpedition bestätigt werden. Im allgemeinen schreibt diesbezüglich Metschnikoff: »Der erworbene Schutz gegen Malaria ist demnach ein recht verwickelter Vorgang und erfordert zu seiner Aufklärung wiederholte Untersuchungen. Derselbe ist jedoch zweifellos dem allgemeinen Gesetz unterworfen und kann unter gewissen Bedingungen natürlich erworben werden«. In Bezug auf die Schutzimpfung gegen Protoplasma sei auf das Kapitel über Hämoglobinurie der Rinder p. 861 ff. verwiesen. Am besten bekannt ist ferner der Immunisierungsvorgang der Ratten gegen das Trypanosoma lewisi; L. Rabinowitsch & Kempner immunisierten weiße und graue Ratten; die weißen Ratten wurden mit trypanosomenhaltigem Blut grauer Ratten behandelt und verfielen in eine kurz andauernde Krankheit, die schließlich mit einem Immunitätszustand endigte (Zeitschrift f. Hyg., 1899). Mit diesem Problem beschäftigten sich dann weiter Laveran & Mesnil und untersuchten das Blutserum auf seine Eigenschaften. Dieses besaß den Trypanosonomen gegenüber nicht eine baktericide Kraft, sondern es agglutinierte sie, ohne sie zu immobilisieren.

Solchen immunisierten Ratten intraperitoneal injizierte Flagellaten wurden zwar nicht morphologisch verändert, die Forscher konnten aber wiederholt feststellen, dass sie dann im beweglichen Zustande von den Phagocyten aufgenommen und nach Art der Spirillen verdaut wurden.

Rabinowitsch & Kempner gelang es auch durch das Serum immunisierter Ratten andere Tiere zu schützen; sie brachten den Immunisierungseffekt in ein Abhängigkeitsverhältnis zu der antitoxischen Wirkung des Serums. Diesbezüglich schreibt Metschnikoff: »Aber da bei der Infektion der Ratten durch das Trypanosoma die Vergiftungserscheinungen nur schwach oder gar nicht vorhanden sind, so kann man sich dieser

* Bearbeitet von S. v. Prowazek.

Auffassung nur schwer anschließen. Es ist wahrscheinlicher, dass in diesem Falle, wie in vielen anderen, die Wirksamkeit des Serums auf der Stimulation der Phagocytenreaktion beruht.« (METSCHNIKOFF, Immunität 1902.) LAVERAN & MESNIL (Ann. de l'Inst. Pasteur t. XVI, Heft I.) schlugen auch die Versuche, aus Trypanosomen (brucei) ein spezifisches Gift zu isolieren, fehl und sie konnten weder durch wiederholtes Gefrierenlassen noch durch Austrocknen oder durch eine Temperatur von 42° einen Impfstoff erhalten, der die Tiere in reiner Giftwirkung beeinflusst. In Collodiumsäckchen eingeschlossene und in die Bauchhöhle der Meerschweinchen gebrachte Trypanosomen beeinflussten die Tiere gar nicht. Ein typisches Gift wurde bis jetzt nur von PFEIFFER und KASPAREK aus den Sarkosporidien gewonnen. In der letzten Zeit beschäftigte sich SCHILLING mit dem Immunisierungsproblem bezüglich der Naganaparasiten, konnte aber bis jetzt nur ein, wenn auch zum Teil wohl fundiertes Immunisierungsprogramm aufstellen; zur Verwendung kamen Parasitenstämme, die durch Passagen durch empfänglichere Tiere abgeschwächt und so »umgestimmt« wurden, dass sie ihre für das Rind tödlichen Eigenschaften einbüßten. Weitere Versuche in diesem Sinne sind abzuwarten und es ist zu hoffen, dass bald die Frage der »aktiven Immunität«, die durch Injektion von Toxinen hervorgerufen wird, und die der »passiven Immunität«, die durch Injektionen von antitoxischen Seris, die von aktiv immunisierten Tieren stammen, angebahnt wird, auch hier ihrer Lösung entgegengehen wird. Vorläufig ist dieses Gebiet noch viel zu wenig bearbeitet, als dass man ohne Gefahr, die Phänome willkürlich zu deuten, die wenigen bekannten Thatsachen zusammenfassen dürfte.

Litteratur zum allgemeinen Teil.

A. Lehr- und Handbücher.

BÜTSCHLI, O., Protozoën, in: BRONN, Klassen u. Ordn. d. Tierreichs I. 1880—85.

BRAUN, M., Die tier. Paras. d. Menschen. III. Aufl. 1903.

CALKINS, G. N., The Protozoa. Colum. Univ. Biol. Ser., v. 6, 1901.

DELAGE & HÉROUARD, Zool. concrète, v. 1, 1898.

DOFLEIN, F., Die Protoz. als Paras. u. Krankheitserr., 1901.

LANG, A., Lehrb. d. vergl. Anat. d. wirbell. Tiere. 1. Bd., I. Abt., Protozoa 1901.

LEUCKART, R., Die Paras. d. Menschen, 1879—90.

KRUSE, W., Protoz., in FLÜGGE: die Mikroorg. mit besond. Berücks. d. Aetiol. d. Infektionskr. III. Aufl., 1896.

VERWORN, M., Allgem. Physiologie, III. Aufl., 1901.

B. Sonstige citierte Arbeiten.

BÜTSCHLI, O., 1892, Unters. üb. mikrosk. Schäume u. d. Protopl.

HERTWIG, R., 1902, Die Protoz. u. d. Zelltheorie. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, S. 1 daselbst auch Litt. üb. Chromidien).

KEUTEN, J., 1895, Die Kernteil. v. Eugl. viridis. Z. f. wiss. Zool., Bd. 60.

LAUTERBORN, R., 1896, Protozoënstud., I. Kern- u. Zellteil. von Cerat. hirundinella, ebd., Bd. 79.

LAVERAN & MESNIL, 1901, Sur la nat. centros. du corpusc. chrom. postér. des Tryp. C. r. hebd. s. biol., p. 329.

RHUMBLER, J., 1898, Physik. Anal. v. Lebensersch. d. Zelle I. Arch. f. Entwicklungsmech., Bd. 7

SCHAUDINN, F., 1894, Ueb. Kernteil. bei Amoeba cryst. Sitzber. k. pr. Ak. Wiss. Berlin. — Ders., 1895, Ueb. d. Teil. v. Amoeba binucl. Sitzber. Ges. Naturf. Fr. Berlin. — Ders., 1896, Ueb. d. Zeugungskreis v. Paramoeba eilhardi. Sitzber. k. pr. Ak. Wiss. Berlin. — Ders., 1900, Unters. üb. d. Generationswechsel d. Cocc. Zool. Jahrb. Anat., Bd. 13. — Ders., 1903, Ueb. d. Cocc. d. Maulwurfs. Mitt. k. Ges.

SENN, 1902, Der gegenw. Stand. uns. Kennt. v. d. flagell. Blutparas. Arch. Prot., Bd. 1, S. 344.

II. Spezieller Teil.*)

I. Unterstamm: Plasmodroma.

Klasse Rhizopoda.

I. Ordnung Mycetozoa.

Von den zahlreichen, systematisch vielfach bis jetzt noch rätselhaften Formen des Grenzgebietes, welches das Tier- und Pflanzenreich scheidet, interessieren uns an dieser Stelle zunächst die Mycetozoa oder Myxomycetes (Schleimpilze), die von manchen Forschern wegen ihrer pflanzlichen Charaktere der Herrschaft der scientia amabilis unterstellt werden, obzwar andrerseits eine nahe Verwandtschaft mit gewissen allerdings auch noch nicht definitiv eingereihten Rhizopoden unverkennbar ist. In ihren Jugendzuständen stellen sie kleine Amöben (Myxamoeba) mit einem bläschenförmigen Kern dar und besitzen auf diesen Stadien die Neigung, zu oft recht umfänglichen Protoplasmamassen, den Plasmodien, zu verschmelzen. In diesen Plasmodien wurden vor der Sporenbildung bei Stemonitis Reduktionen der tingiblen Substanz des Kernes (Ausstoßen) sowie Verschmelzung der Kerne beobachtet (Prowazek). Die Plasmodien stellen freilebende oft rahmartige Protoplasmamassen dar, die manchmal Körner von kohlensaurem Kalk sowie Farbstoffe enthalten. Sie leben meist auf und in Substanzen organischer Provenienz, kriechen aber vor der Sporenbildung an die Oberfläche und bilden hier eigenartige oft stecknadelkopfgroße Sporenbehälter, in deren Inneren bei manchen Formen um die Sporen herum ein Netzwerk von feinen Strängen oder ein Capillitium entwickelt ist. Die Sporen sind einfache rundliche abgekapselte Zellchen, aus denen beim Keimen unter günstigen Lebensbedingungen flagellatenähnliche, meist mit einer Geißel versehene Schwärmer hervorgehen, die einen Kern und eine pulsierende Vakuole besitzen. Ihr Kern ist bläschenförmig und dessen Innenkörper hängt mit der Geißelbasis vielfach innig zusammen (Plenge). Später wird die Geißel eingezogen und die Fortpflanzungskörper nehmen die schon oben geschilderten amöboïden Zustände an (Myxamoeba). (Ueber Systematik d. Myxomyceten vgl. Zopf 1885. Die Pilztiere oder Schleimpilze. Breslau, Trewendt. Schrötter 1889 und Delage & Hérouard, Traité de zoologie concrète, t. I, 1896).

Der letztere teilt die Mycetozoa in zwei Gruppen ein:

1. Protomyxidea.
2. Mycetozoidea.

Von den ersteren kommt hier zunächst die Plasmodiophora Wor. in Betracht.

Plasmodiophora Brassicae Woron.

Alle Vertreter der Gattung Brassica, sowie viele andere Kruziferen werden von diesem Myxomyceten heimgesucht, der an deren Wurzeln krebsartige, knollige Auswüchse hervorruft. Diese Auswüchse beschränken sich nicht nur auf die Pfahlwurzel, sondern dehnen sich über die Nebenwurzeln aus und man bezeichnet allgemein diese Krankheit als Kropfkrankheit oder Kohlhernie (russisch Kapustnaja Klai), Fig. 27. Diese

*) Der spezielle Teil ist von S. v. Prowazek bearbeitet worden.

hernienkranken (fingers and toes) Rüben sind von den krankhaft veränderten Wasserrüben, die von der Kohlfliege (Anthomyia Brassicae) befallen wurden, zu unterscheiden; die Bildungen sind im allgemeinen zwar ähnlich, nur dass im letzteren Falle die Maden in die Missbildungen ihre Gänge bauen. WORONIN, der den Krankheitserreger entdeckt hat, reihte ihn zu den Schleimpilzen ein, da er sich durch Sporen, die bei der Keimung amöboïde Schwärmer entwickeln, vermehrt; auch vollzieht sich die Sporenbildung durch eine simultane Teilung des gesamten Körpers, wobei eine sehr beträchtliche Zahl von Sporen erzielt wird. Die Plasmodiophora interessiert aber nicht bloß



Fig. 27. Wurzelhernie beim Blumenkohl (nach WORONIN, aus DOFLEIN).

den Phytopathologen, sondern auch den Pathologen und Cytologen überhaupt, da sie ein intracellulärer Parasit ist, der Geschwülste und starke gewebliche Veränderungen hervorruft. Die erste Phase der Infektion wird durch das Trübewerden der kranken Zellen charakterisiert, die älteren kranken Zellen sind dann von einer trüben feinkörnigen Masse fast völlig erfüllt (Fig. 28). Untersucht man Schnitte (Härtung nach FLEMMING oder Kaliumbichromatessigsäure, auch Sublimateisessig, Färbung: FLEMMINGS Dreifarbenverfahren, Modifikation nach NAWASCHIN, oder ROMANOWSKIS Verfahren oder HEIDENHAINS Eisenhämatoxylin) durch diese Stadien, so findet man zunächst netzwabige Protoplasmamassen mit einzelnen intracellulären Amöben, die dicht mit fettartigen mit Osmium sich schwärzenden Körnchen erfüllt sind (Fig. 29). Im Protoplasma der Amöben sind zahlreiche bläschenförmige Kerne mit einem deutlichen Innenkörper,

spärlichem, wandständigen Chromatin und starker Kernmembran zerstreut. Die einzelnen Amöben nehmen nach Art der Sporozoën ihre Nahrung auf osmotischen Wege auf. Anfangs schmarotzen die Amöben im Zellinnern als völlig freie Individuen (Fig. 29).

Die Kerne teilen sich auf eine doppelte Weise (Dimorphismus der Kerne). Auf dem vegetativen Stadium kommt es zu einer stark abgeleiteten indirekten Teilung, die besonders Nawaschin in seiner grundlegenden Arbeit genau verfolgt hat. Neben dem Innenkörper oder Nawaschins Nucleolus (von dem er selbst sagt »ich bezeichne ihn als Nucleolus, obgleich dessen Verhalten bei der Kernteilung, . . . viel Eigenartiges bietet . . . Die Nukleolen von Plasmodiophora lassen sich auch nicht als proteïnartige Einschlüsse denken, weil ihnen eine aktive Rolle bei

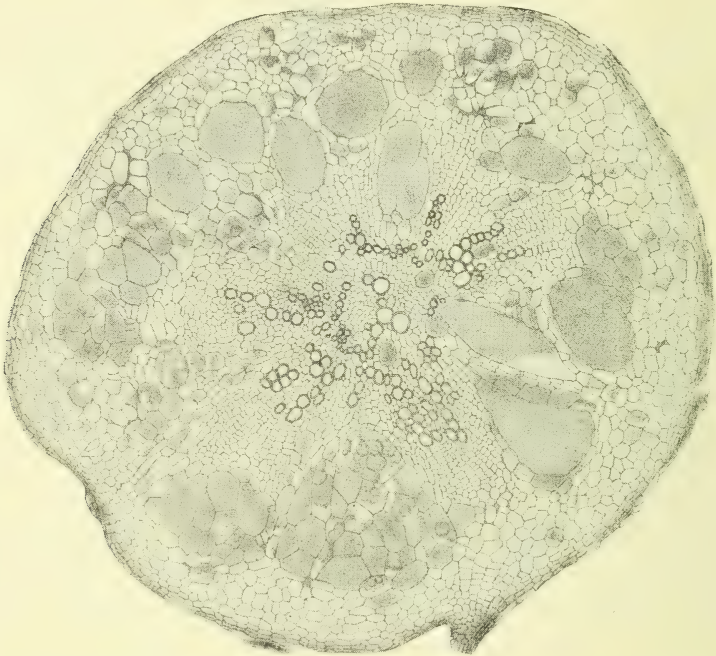


Fig. 28. Querschnitt durch eine erkrankte Kohlwurzel (n. Woronin, aus Doflein).

der Kernteilung anheimfällt«) erscheint eine Platte von dicht aneinandergelagerten Chromatinkörnern, worauf der »Innenkörper« nach Art eines Stiftchens die Chromatinplatte zertrennt. Später zerteilt er sich selbst der Quere nach. Diese Kernteilung charakterisiert den vegetativen Zustand der Amöben. Vor der Sporenbildung wird ein anderer mehr auf feinere Teilung der chromatischen Substanz gleichsam ausgearbeiteter Modus der Kernteilung angenommen. Das Volumen der Kerne nimmt zunächst zu, die Chromatinsubstanz erleidet im Kernhohlraum eine feine Verteilung und man kann besonders an den Polen des ovalen Kernes die Beobachtung machen, dass hier chromatische Substanzen in das Protoplasma übertreten, das nun zusehends an Färbbarkeit gewinnt, während die Kerne abblassen und sich verkleinern. Auf diese Weise findet eine Art von Massenreduktion statt. Schließlich werden die Kerne schmal, länglich, der

Innenkörper verliert seine Färbbarkeit, von ihm lösen sich aber zwei polwärts wandernde Körnchen ab, die in der Folgezeit als Centrosomen funktionieren (Fig. 30). In jedem derartigen Amöbenindividuum spielen sich diese charakteristischen Vorgänge vielleicht wegen besonderer gleicher osmotisch-physikalischer Verhältnisse zur gleichen Zeit ab. Auf diese Weise kommt es in einem jeden »Individuum« gleichzeitig zur Ausbildung von typischen intranukleären Spindeln, deren zentrale Spindelfasern wie bei den Ciliaten und Gregarinen eine Torsion erleiden. Nach diesem zweiten Teilungsmodus tritt der Parasit in das sporenbildende Stadium ein, wobei es auch zu einer echten Plasmodiumbildung kommen kann. Später sondern sich die einzelnen kernhaltigen Portionen des Plasmodiums, werden für eine Zeitlang länglich, spindelförmig, der Kern



Fig. 29. Mit Plasmodiophoraamöben infizierte Zelle (nach NAWASCHIN, aus DOFLEIN).

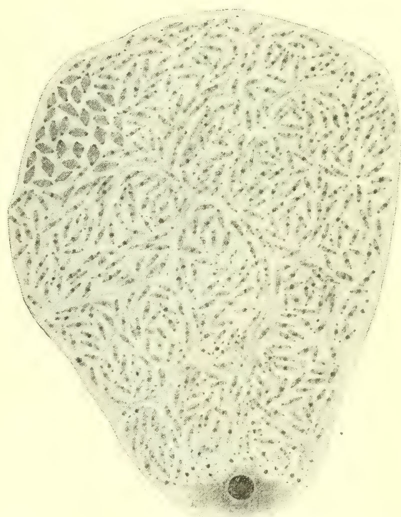


Fig. 30. Plasmodiophoraamöben vor der mitotischen Kernteilung, unten der Kern der Wirtszelle.

erscheint locker und undeutlich. Auf diesem Stadium gelang es mir in geeigneten Fällen Kernverschmelzungen, denen eine geschlechtliche Bedeutung zukäme, zu beobachten. Nach diesem offenbar rasch verlaufenden Prozess runden sich die kleinen Amöbenteile ab, ihr Plasma wird dicht, feinkörnig, der fast periphere Kern ist länglich oder rund und enthält zentralwärts eine kleine helle Stelle, die das Chromatin in der Art eines dichten Ringes umgiebt. Inzwischen wurde auch eine Membran ausgeschieden, die sich zusehends verdichtete. Auf diese Weise bildeten sich die Sporen aus (Fig. 31). Die Sporen gelangen dann entweder durch mechanische Verletzungen der ohnehin meist angefaulten Wurzeln, an denen zahlreiche größere Bakterien, Monadinen, ab und zu Kolpidien und Nematoden vorkommen, ins Freie und werden hier rasch

verbreitet. Auf der Wasseroberfläche zerstieben die Sporen infolge der Ausbreitungserscheinungen der sie verbindenden, absterbenden Plasmodiummassen nach allen Richtungen und werden derart auch im Herbst, da oft die Rüben, die Werkzeuge und das Erdreich selbst infolge von längeren Regengüssen von Wasser triefen, weit zerstreut. Es empfiehlt sich daher, die kranken Pflanzen zu isolieren, um sie sodann zu verbrennen. Anzuraten ist ferner eine sorgfältige Vornahme der Wechselwirtschaft und eine Auswahl der Setzlinge. Sonst gelangen die Cysten nach dem Verfaulen der krebsigen Wucherungen in die Erde und aus ihnen schlüpft nach einiger Zeit (mir gelang es nie, direkt aus der »Geschwulst« entnommene, wiewohl fertige Cysten zum Ausschlüpfen zu veranlassen) das Myxoflagellat aus, dessen Auskriechen und teilweise

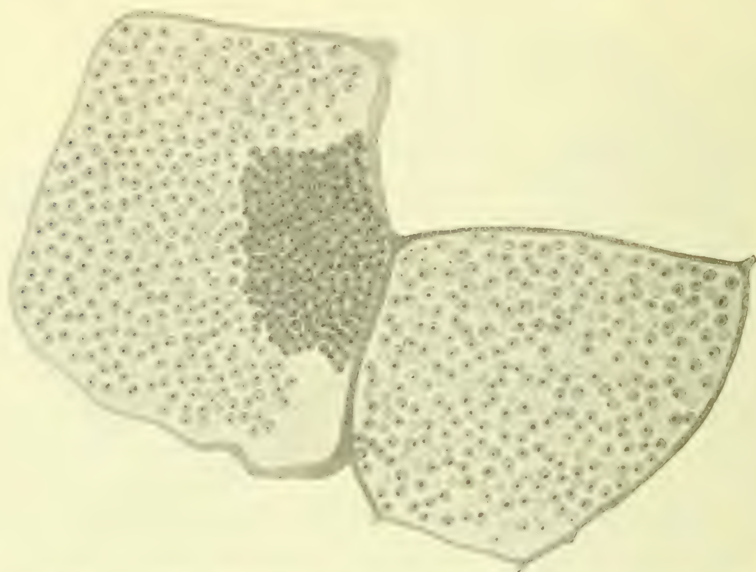


Fig. 31. Zwei infizierte Rübenzellen mit Sporen von Plasmodiophora brassicae.

Verwandlung in Myxamöben Woronin schon beobachtet hat, und der dann neue Kohlwurzeln infiziert, worauf der Kreislauf von neuem beginnt.

Einwirkung der Parasiten auf die Zellen: Woronin nimmt an, dass der Parasit jedesmal von Zelle zur Zelle durch die gehöften Tüpfel der Zellwände wandert, eine Annahme, die Nawaschin bestreitet und die Ansicht vertritt, dass die gesamte Geschwulst ihren Ursprung den zuerst infizierten und sich vermehrenden Zellen verdankt. Von Wanderungen konnte ich mich nicht überzeugen und es erscheint mir auch die letztere Annahme plausibler zu sein. Die infizierten Zellen können sich selbst anormal und über das geforderte Maß hinaus teilen, andererseits werden die pilzfreien Parenchymzellen und jungen Gefäße indirekt von dem Schmarotzer beeinflusst, indem sie vor allem zu einer atypischen und anormalen Gestaltungsweise angetrieben werden. Nawaschin glaubt annehmen zu müssen, dass zeitweilig eine Symbiose zwischen Pilz und Nährzelle stattfindet. Die wesentlichsten Funktionen der Nährzelle bleiben zunächst ungestört, auch

wird die Stärkebildung in den unmittelbar betroffenen Zellen nicht unterbrochen. Mit Hilfe von Vitalfärbungen mit Neutralrot kann man sich aber von tieferen Veränderungen in der Wirtszelle überzeugen: der Zellsaft reagiert nicht mehr ausgesprochen sauer, sondern verfärbt sich gelbrot (alkalisch) und an dem Plasmodiophoraprotoplasten tauchen peripher dunkle sauer reagierende Substanzansammlungen auf. Später färbt sich der Kern der Wirtszelle gelbrötlich. In der Folgezeit tritt eine Hypertrophie der Wirtszelle ein, die vor allem mit bedeutender Stärkeanhäufung verbunden ist, die aber auf den letzten Stadien der Erkrankung wieder unterbrochen wird. Auch wird ein zartes Protoplasmahäutchen um jede Amöbe ausgeschieden, der Zellkern wird dann von der Degeneration ergriffen und in seiner Kernhöhle treten zahlreiche »erythrophile« Körnchen auf, während sich der Nucleolus vergrößert. Diese letztere Kerndegenerationsweise ist aber für diese Erkrankung nicht allein typisch, denn wir finden in zahlreichen Karzinomzellen vergrößerte Nucleoli, wie auch im Molluscum contag., bei der Trichinosis, bei der Pockenkrankheit des Karpfens u. s. w. analoge Vergrößerungen eintreten. Schließlich legt sich die Kernmembran in zahlreiche Falten und Rillen, während der Kern an Färbbarkeit einbüßt.

Die Plasmodiophora war in der letzten Zeit mehrfach Gegenstand von Untersuchungen, da man auf Grund der rein äußerlichen Analogie der von ihr verursachten Bildungen zu den Krebsbildungen der Tiere und Menschen neue Gesichtspunkte für die Lösung der Karzinomfrage zu gewinnen hoffte. Doch stellte sich der eingeschlagene Weg bald als verfehlt heraus.

Uns interessiert hier zunächst nur die Arbeit von PODWYSSOTZKI, der Plasmadiophorasporen in die Leibeshöhle oder unter die Haut von Kaninchen und Meerschweinchen brachte und hier experimentell Geschwülste erzeugen konnte, die durch eine starke Hypertrophie und Proliferation der freien Bindegewebszellen entstehen und die er Myxomyceten-peritheliom nennt. Die Sporen findet man, und dies mag hier besonders betont werden, im Innern der Geschwulstzellen, in denen der Parasit eine Kernproliferation hervorruft. In einer späteren Arbeit betont PODWYSSOTZKI, dass man an den so erzeugten mesodermatischen Geschwülsten eine progressive und eine regressive Phase unterscheiden kann. Der Parasit kann sich gelegentlich in den Zellen selbst noch weiter entwickeln. Mit abgetötetem Material kann man in einem viel geringeren Grade Plasmodiophoratumoren, die keinen bösartigen Charakter besitzen, hervorrufen. Diese Geschwülste dürften wohl den Blastomycetengeschwülsten eher analog sein als den Karzinomen, wie von mehreren Seiten behauptet wurde.

Litteratur.

Allgemeines über Mycetozoën.

DE BARY, Die Mycetozoën, 1864.
DELAGE, J. & HÉROUARD, E., Traité de zoologie concrète, t. 1, 1896.
WARMING, Handbuch der system. Botanik.
ZOPF, Die Pilztiere oder Schleimpilze. Encyklopädie d. Naturwissenschaften, auch separat, Breslau Trewendt 1885.

Ueber Plasmodiophora:

FEINBERG, Ueber den Erreger der krankhaften Auswüchse des Kohls. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 3.

Nawaschin, S., Beobachtungen über d. f. Bau u. Umwandlungen v. Plasmodiophoren Brassicae Woron. im Laufe ihres intracellularen Lebens. »Flora«, Bd. 86, 1899, S. 404—427, T. 20.

Podwyssotzki, Myxomyceten resp. Plasmodiophora Brassicae Woron. als Erzeuger d. Geschwülste der Tiere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, Nr. 3, 1900. — Ders., Ueber die experimentelle Erzeugung v. parasitären Myxomyceten-Geschwulsten vermittelst Impfung von Plasmodiophora. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 47, 1902.

Prowazek, Zur Kernteilung der Plasmodiophora u. s. w., Oesterr. botanische Zeitschrift, 1902, Nr. 16.

Woronin, M., Jahrbücher f. wissensch. Botanik, Bd. 11, 1877/78.

II. Ordnung Amoebina.

Nächst den von den meisten Forschern zu den Protophyten gezählten Mycetozoën oder Myxomyceten interessieren uns aus der Klasse der Rhizopoda die Amoebina, die am meisten den Charakter der eigentlichen Rhizopoden besitzen. Diese »Ordnung« kann derzeit noch keinen Anspruch auf den Charakter einer natürlichen Ordnung machen, da vermutlich in ihr verschiedene andere, nur temporär amöboïde Formen, die in den Entwickelungskreis anderer Gruppen gehören, jetzt noch zusammengefasst werden. Wie schon der Name andeutet, besitzen sie ein keiner dauernden Form unterworfenes Protoplasma, das einer beständigen Formveränderung fähig ist und eben dadurch die Bewegung vermittelt. Allein auf Grund der Beobachtung der Bewegungstypen darf man jedoch noch keine Schlüsse auf die Konstanz der unterschiedlichen Arten ziehen, da unter verschiedenen Milieueinflüssen und in verschiedenartigen Medien dieselben Amöben auch verschiedene Formen annehmen; so kann aus einer Amoeba radiosa durch Druck oder durch chemische Aenderung der Kulturflüssigkeit eine Amoeba guttula, limax u. s. w. und umgekehrt »gemacht« werden. In den meisten Fällen besitzen die Amöben einen rundlichen oder ovalen Kern mit wandständigem Chromatinbelag und einem zentralen Innenkörper; die Teilung des Kernes erfolgt im allgemeinen am direkten Wege, nur in einzelnen Fällen wurde eine Art von Karyokinese beobachtet; bei der Paramoeba eilhardi wurde von Schaudinn ein eigenartiger Nebenkörper entdeckt (Fig. 5), der bei der Teilung die Rolle der Sphären und der Hermannschen Zentralspindel der Metazoënzellen übernimmt. Am Protoplasma kann man in den meisten Fällen ein Ekto- und Entoplasma unterscheiden. Sehr häufig kommen in dem Entoplasma Kryställchen, die oft dem rhombischen System anzugehören scheinen, sowie größere Granulationen und in einzelnen Fällen Fettkörnchen vor. Fast immer ist eine kontraktile Vakuole vorhanden, die ihren Inhalt nach außen, seltener nach innen entleert. Die Bewegung vollzieht sich durch lappige oder fingerförmige Fortsätze des Protoplasmas, die nach einer chemisch-physikalischen Aenderung der Niederschlagsmembran stoßweise ausgesendet werden und in die dann das körnige Protoplasma nachstürzt, wobei oft recht charakteristische Strömungen der entoplasmatischen Körnchen stattfinden (Fontaineströme). Dabei wird, um die zum Kriechen nötige Reibung hervorzurufen, nach Hofer, Verworn und Rhumbler eine klebrige Substanz abgesondert, die wohl nur ein plötzlich verändertes Protoplasma ist. Durch die Pseudopodien wird zum Teile auch die Nahrung umflossen, während sie in anderen Fällen auch nach den schon früher erörterten Importgesetzen in das Innere des Amöbenkörpers aufgenommen werden kann.

Um festzustellen, ob eine Form wirklich in die Ordnung der Amöben gehört, muss man ihren Entwickelungscyklus konstatieren. Die

Entwickelungscyklen der Amöbina sind bis jetzt leider nur ganz mangelhaft bekannt. Am besten kennen wir noch den Entwickelungscyklus der Amoeba proteus (SCHEEL) und der Paramoeba eilhardi (SCHAUDINN). In letzter Zeit hat auch SCHAUDINN den Entwickelungscyklus der Darmamöben weiter erforscht. Die Amöben vermehren sich durch Zweiteilung, bei den beiden oben genannten Formen kommt auch eine Encystierung vor; der Kern der Amoeba proteus wird in zahlreiche Tochterkerne zerteilt, die sich sodann peripher anordnen, worauf der Cysteninhalt wie bei der superfiziellen Furchung in viele Teilstücke zerfällt; manchmal bleibt ein zentraler Protoplasmateil als eine Art von Restkörper zurück. Diese jungen Amöben durchbrechen die Hülle und gewinnen alsbald das Aussehen der gewöhnlichen Amoeba proteus. Bei der Paramoeba eilhardi folgt auf das Stadium der Teilung des Kernes und Protoplasmas innerhalb der Cystenhülle ein Schwärmerstadium, das durch kleine, anscheinend farblose mit zwei Geißeln versehene Flagellaten charakterisiert wird. Die Kopulation wurde bis jetzt nicht direkt beobachtet, nur bei einer kleinen Amoeba terricola wurde sie zum Teil erschlossen, dafür konnte die Verschmelzung der Kerne direkt verfolgt werden. MAGGI beschrieb früher die Verschmelzung zweier kleiner mariner Amöben wie auch PENARD eine Kopulation der Amoeba spatula beobachtete. (Vgl. PROWAZEK Protozoënstudien II.) SCHAUDINN stellte für die Entamoeba coli eine eigenartige Inzucht bedingende Kopulation, die der von Actinosphaerium ähnlich ist, fest.

Die Amöben leben meist im stehenden Süß- und Seewasser, zum Teil auch an feuchtem Moos sowie in feuchter Erde und nur eine geringe Zahl ist parasitisch.

Nicht immer kann man sie leicht von anderen Zellen unterscheiden. Bei der Diagnosestellung kann uns in erster Linie die Feststellung des Entwickelungscyklus leiten, falls dies aber nicht angeht, so muss man die morphologischen Verhältnisse genau studieren und vor allem auf den bläschenförmigen Kern, dessen Innenkörper meistens tinktoriell leicht darstellbar ist, und auf das Vorhandensein einer kontraktilen Vakuole achten; nur zum Teil kann für einen geübten Beobachter die Art der Bewegung gewisse Anhaltspunkte liefern.

Untersuchungsmethoden.

Die Amöben untersucht man zunächst am besten lebend und achtet auf die Art der Bewegung und auf die Pulsationsfrequenz der kontraktilen Vakuolen. Es empfiehlt sich sie in derselben Flüssigkeit, in der sie gefunden wurden, zu untersuchen, nur in Notfällen möge man zu der physiologischen Kochsalzlösung seine Zuflucht nehmen. Auch versehe man das Deckglas mit kleinen Wachsfüßchen und umgebe es, um die rasche Verdunstung hintanzuhalten, mit einem Wachsrand. In manchen Fällen dürfte die Anwendung eines heizbaren Objekttisches von Nutzen sein.

Um Präparate herzustellen, empfiehlt es sich die die parasitischen Amöben enthaltende, meist rasch gerinnende Flüssigkeit möglichst dünn auf ein Deckgläschen oder einen Objektträger auszustreichen und sie schnell mit einer Konservierungsflüssigkeit wie Pikrinessigsäure oder Sublimat (konz. wässrig) 100 ccm + abs. Alk. 50 ccm + 5 Eisessig, sowie Chromosmiumessigsäure zu übergießen und dann die Präparate wie aufgeklebte Schnittserien in der üblichen Weise weiter zu behandeln. Vor

allem muss darauf geachtet werden, dass nicht zu schnell ohne geeignete Intermedien das Präparat aus der einen Flüssigkeit in die andere übertragen wird, da die Objekte leicht deformiert werden. Ist das Material in großer Fülle vorhanden, so kann man die Massenmethode benutzen und die Amöben direkt in einem Zentrifugiergläschen konservieren, sie dann abzentrifugieren oder sich des bekannten Senkverfahrens bedienen.

Sobald man die Objekte bis ins Chloroform und Chloroformparaffin im selben Röhrchen gebracht hat, überträgt man sie mit einer sauberen Pipette in eine kleine Mulde, die man in das Paraffin, welches in einem reinen Uhrschälchen zum Erstarren gebracht wurde, gegraben hatte; sodann bringt man die Objekte in den Wärmeofen, lässt das Chloroform abdampfen und zerlegt nach dem Erstarren des Paraffins die Amöben in feine Schnittserien. Um die Objekte im Paraffin zu erkennen, ist es ratsam, dieselben vorerst vorzufärben. Die Amöben färbt man am besten mit Boraxkarmin, Grenacherschem Hämatoxylin und Eosin, ferner Gentianaviolett und Safranin oder mit Heidenhainschem Eisenhämatoxylin. Auch Romanowskis Färbung liefert gute Resultate. Unter Umständen ist es günstig die Objekte, statt in Nelkenöl, in Glycerin aufzuhellen. — Da die bis jetzt bekannten echten Amöben Plasmophagen sind, kann man sie nicht im Sinne der Bakteriologie auf entsprechenden Nährböden rein züchten, sondern man muss zunächst höchstens die Züchtung des entsprechenden Nährorganismus — in den meisten Fällen eines Schizomyceten — vornehmen und dann erst die Züchtung der Amöben, die an das Vorhandensein eines Bakteriums oder sonst einer anderen Form gebunden sind, in Angriff zu nehmen trachten. Die bis jetzt vielfach citierten »Reinkulturen der Amöben« wurden von den Protozoënforschern schon mehrfach, — erst kürzlich von Doflein in seinem Protozoënbuche, entsprechend beurteilt. — Reinkulturen von Amöben und anderen Protozoën wurden zunächst von Ogata versucht. Er füllte 10—20 cm lange Kapillarröhrchen von 0,3—0,5 mm Durchmesser mit 25proz. Traubenzuckerlösung in sterilisiertem Wasser und tauchte sie an dem freien Ende in die Kulturlösung, wo die betreffenden Protozoën vorkamen, ein. Das gefüllte Röhrchen lötete er an beiden Seiten zu. Nach 5—30 Minuten drangen mehrere Infusorien in den reinen Nährboden vor, ohne dass ihnen Bakterien (nachgefolgt wären); diese Röhrchenpartie wurde sodann durchgefeilt und von neuem verlötet. Auf diese Weise erhielt er »Reinkulturen« (!) von Polytoma uvella, die an und für sich ein Saprophyt ist und keine feste Nahrung aufzunehmen imstande ist und von Paramaecium aurelia (!). C. Miller züchtete bei 37° C Amöben in 2—4proz. wässeriger Bouillonlösung, in $^1/_2$proz. Glycerinlösung, der er ein Stück Sehne zufügte, ferner in $^1/_5$proz. wässeriger Milchlösung oder in $^1/_2$proz. Auflösung von Traubenzucker in verdünntem Heuaufguss.

Celli & Fiocca erhielten »gute Amöbenkulturen« mit nur geringer Bakterienbeimischung in einer 5proz. genau alkalisierten Lösung von Fucus crispus in Wasser oder Bouillon.

Mit der Amoeba coli stellte Schardinger Züchtungsversuche an. Er züchtete die Amöben in einem wässerigen Heuaufguss, dem er 1—1$^1/_2$ % Agar hinzufügte; um die Kulturen möglichst rein zu erhalten, mussten sie mehrmals übertragen werden. In einer späteren Mitteilung behauptet Schardinger, dass es ihm gelungen sei, reine bakterienfreie Amöbenkulturen zu erhalten. Casagrandi & Barbagallo besprachen kritisch alle diese Kulturversuche und versuchten den Nachweis zu erbringen, dass die Amöben, die eine parasitäre Lebensweise führen, nicht kultivierbar sind.

Auch FROSCH vertritt die Ansicht, dass das Wachstum der Amöben an das Vorhandensein von Bakterien oder deren Stoffwechselprodukte gebunden ist. Im übrigen muss auf die citierte Litteratur hingewiesen werden. Zunächst ist es wohl notwendig nur reine Bakterienrasen ausfindig zu machen, um auf diesen allein die Amöben zu züchten. Die sehr problematischen Versuche, die Amöben in flüssigen Nährsubstraten ohne Nahrungsorganismen rein zu züchten, und so die Plasmophagen in auf dem Wege der Osmose sich ernährende Organismen umzuzüchten, — ein Experiment, das auch vom biologischen Standpunkte sehr wichtig sein dürfte — würden selbst eine ganze Reihe von Voruntersuchungen erfordern. Zunächst sind unsere Kenntnisse von der Verdauungsphysiologie der Amöben noch sehr lückenhaft. Wir wissen nur, dass unter dem Einfluss einer Mineralsäure und entsprechender Enzyme die Nahrung verdaut wird, — was aber zunächst der Resorption anheimfällt, ist noch ziemlich unbekannt. Die Nukleïne, die Schwefelkörner der Schwefelbakterien werden nicht aufgenommen, das Chlorophyll wird meist nur verändert, wobei anschließend eine Hypochlorinreaktion eintritt. Das Schicksal der vielen Granulationen, der BABES-ERNSTschen Körnchen u. s. w. ist unbekannt. — Dann ist es fraglich, ob man die äußere Niederschlagsmembran der Amöben so verändern kann, dass sie für die zu ihrem Leben notwendigen Stoffe durchlässig wird, zumal den meisten Formen die Fähigkeit, reine Flüssigkeitsvakuolen zu bilden, abgeht.

Litteratur.

Ueber Reinkulturen der Protozoën.

BEIJERINCK, Kulturversuche mit Amoeben auf festem Substrate. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 8, 1896.

CASAGRANDI & BARBAGALLO, Ueber die Kultur von Amoeben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, S. 579—89, 1897.

CELLI, Die Kultur der Amoeben auf festem Substrate. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, Nr. 14/15, 1896.

CELLI & FIOCCA, Beiträge zur Amoebenforschung. Centralbl. f. Bakt., 1897.

DOFLEIN, F., Die Protozoën als Krankheitserreger. 1901.

FROSCH, P., Zur Frage der Reinzüchtung der Amoeben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, S. 927, 1897.

GORINI, Die Kultur der Amoeben auf festem Substrate. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896.

MILLER, C., Ueber aseptische Protozoënkulturen u. s. w. Centralbl. f. Bakt., 1894, Nr. 7.

OGATA, Ueber die Reinkulturen gewisser Protozoën. Centr. f. Bakt., Bd. 14, 1893.

SCHARDINGER, F., Reinkulturen von Protozoën u. s. w. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896, Nr. 14/15. — Ders., Protozoënkulturen. Nachtrag. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1897, S. 3.

TSUJITANI, J., Ueb. d. Reinkultur der Amoeben. C. f. Bakt., Bd. 24, S. 666, 1898.

A. Die Amöben des menschlichen Darmes.

Unter den von verschiedenen Autoren oft ungenau beschriebenen Darmamöben ist die wichtigste die von LAMBL 1860 beobachtete, von LÖSCH 1875 genauer untersuchte und beschriebene Amoeba coli Lösch. Nebst dieser beschrieben noch QUINCKE & ROOS eine Amoeba intestini vulgaris (0,04 mm groß) mit granuliertem Protoplasma, die nicht pathogen ist und eine Amoeba coli mitis, die der ersteren ähnlich ist, jedoch nur für den Menschen, nicht aber für Katzen pathogen sein soll. Der Grad der Pathogenität für Tiere darf aber nicht als Artdiagnose verwendet werden, da bis jetzt einwandsfreie Reinzüchtungen der Amöben nicht gelungen sind und wohl auch nicht gelingen werden und so in den

negativen Fällen auch die eigentlichen, etwa bakteriellen Krankheitserreger einfach nur gefehlt haben.

Celli & Fiocca haben ferner eine große Zahl von Darmamöben beschrieben und ihre Diagnose, die im Centralbl. f. Bakteriologie 1894 genauer angegeben wurde, festgestellt. Sie fanden im Darm des Menschen folgende meist auch im Freien konstatierbare »Amöben«:

Amoeba lobosa var. guttula 2—4 μ groß; kleinste Formen 1—2 μ; hyalines Ektoplasma, feinkörniges Entoplasma, stumpfe, bewegliche Pseudopodien.

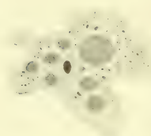


Fig. 32. Amoeba coli (?) (nach Celli).



Fig. 33. Teilungszustände einer Entamoeba coli (nach Harris).



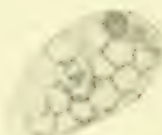
Fig. 34. Cyste der Entamoeba coli mit den 8 Kernen (nach Grassi).

Amoeba lobosa var. oblonga. Länglich, kurze, gedrungene Pseudopodien, doppelt so groß als die vorige Amöbe, 1—2 nicht pulsierende Vakuolen.

Amoeba spinosa n. sp. Im gesunden wie diarrhöischen und dysenterischen Menschendarm und auch im Tierdarm (Meerschweinchen und Frosch) wenig beweglich, meist rundlich, 6—10 μ groß, spärliches Ektoplasma, 1—7 nicht pulsierende Vakuolen. Cysten- und Ruhezustände bekannt.



a



b



c

Fig. 35*a*—*c*. Entamoeba coli mit roten Blutkörperchen beladen (nach Römer, aus Doflein).

Amoeba diaphana n. sp. Auch im dysenterischen Darm. Meistens rundlich, sehr veränderlich, lebhaft beweglich, 0,5—2 μ groß. Ekto- und Entoplasma schwer unterscheidbar.

Amoeba vermicularis (Weisse). Im dysenterischen Darm und auch in der Scheide von gesunden, wie krebskranken Frauen. Wenig veränderlich, träge, immer gestreckt, bewegt sich meistens durch seitliche (!) Biegungen. 4—6 μ groß, 1 μ breit (!), kein Unterschied zwischen Ekto- und Entoplasma; keine Vakuole.

Amoeba reticularis n. sp. Form mehr beständig oval, eckig oder länglich, von den Ecken gehen zarte Pseudopodien aus, Bewegung langsam, Größe 2—4 μ. Ohne sichtbaren Kern. Homogenes hyalines Protoplasma.

Da bis jetzt die Entwicklungscyklen dieser Amöben nicht bekannt sind und die hier beschriebenen Formen auf ihre weitere Entwicklung nicht untersucht wurden, ist es fraglich, ob sie selbst nicht Entwicklungszustände

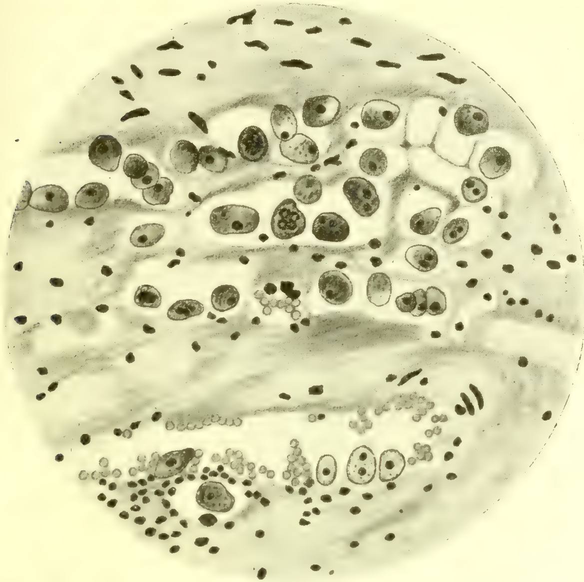


Fig. 36. Schnitt durch ein Darmgeschwür mit Amöben (nach HARRIS).



Fig. 37. Innere Ansicht eines aufgeschnittenen ausgebreiteten Darms mit Dysenteriegeschwüren (nach KRUSE & PASQUALE).

anderer Rhizopoden oder Protozoën sind oder bei der Unbeständigkeit der Amöbenform nur Formzustände weniger oder einer Art darstellen.

Ist es doch bekannt, dass man durch einfache chemisch-physikalische Aenderungen des Lebensmilieus aus einer Amoeba radiosa eine Amoeba limax, guttula und spatula »machen« kann.

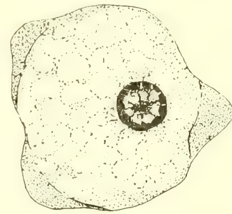


Fig. 38. Entamoeba histolytica (Sch.) vor der Chromidienbildung (nach DOFLEIN).

Von den Darmamöben, die zum Teil nur harmlose Kommensalen sind, interessiert uns die so vielfach besprochene

Amoeba coli Lösch.

Ihre Größe schwankt den einzelnen Angaben zufolge zwischen 7—50 μ, KRUSE & PASQUALE geben 10—50 μ an, LÖSCH 26—30 μ, NORMAND 25 μ, CUNNINGHAM 8—25 μ, GRASSI 8—22 μ, KARTULIS 12 bis 30 μ, MASSIUTIN 6 bis 30 μ, SCHUBERG 12—26 μ, DOCK 13—30 μ, PEYROT & ROGER 26 μ, QUINCKE, ROSS, FAJARDO u. a. 0,025 mm, nach BOAS ist sie 15—20 μ groß u. s. w., nach STRONG 12—15 μ*). Das Ektoplasma besitzt eine derbere Niederschlagsmembran, ist hyalin und scheint oft gleichsam in ein einziges Pseudopodium völlig auszuströmen; die Pseudopodien sind stumpf, lappig, in geringerer Zahl vorhanden und unterscheiden sich nach JÄGER dadurch von denen der Leukocyten, die granulierte, spitzige Pseudopodien besitzen.

*) Es ist aber zweifellos, dass manchen Autoren die Entamoebi coli, anderen die Entamoeba histolytica vorlag (s. f.).

Im wabigen Entoplasma findet man neben feineren Granulationen noch derbere Stoffwechselprodukte und Inhaltskörper wie Bakterien, Kokken, Amylumkörper und Zelldetritus, sowie aufgenommene rote und weiße Blutkörperchen auf verschiedenen Stadien der Verdauung; diese dürfte in ähnlicher Weise vor sich gehen wie bei den Erythrocyten aufnehmenden Makrophagen; hier erleidet nämlich zunächst die Membran der Erythrocyte eine Veränderung, die zur Diffusion des entosomatischen Inhalts führt — die Membran bleibt als »Schatten« lange erhalten; die Resorption findet in einem saueren Medium statt. Lösch konnte nach Zinnoberklystieren eine Aufnahme von Zinnoberkörnchen in den Amöbenleib nachweisen.

Der Kern (2—7 μ) der Amöbe ist rundlich, bläschenförmig, enthält einen dunklen Chromatininnenkörper, der durch ein Gerüstwerk mit der derben Membran in Zusammenhang ist. Im Entoplasma werden ein bis mehrere Vakuolen beschrieben, doch nichts über ihre Kontraktilität ausgesagt; nur Dock giebt an, dass eine der Vakuolen selten pulsiert.

Geschlechtliche Vorgänge sind wie bei fast allen Amöben unbekannt. (Vgl. unten citierte Angaben. Schaudinn.) Teilungszustände wurden mehrfach beschrieben (Harris, Casagrandi & Barbagallo). Cystenzustände beschrieb Grassi, Casagrandi & Barbagallo, Calandruccio, Quincke, Roos, Boas, nach dem letzteren Autor messen sie 10—15 μ und enthalten einen oder mehrere Kerne, diese letztere Angabe möchte auf eine Kernvermehrung innerhalb der Cyste hindeuten, wie auch Grassi schon Vermehrungscysten beschrieben hatte. Am sorgfältigsten sind die Arbeiten von Casagrandi & Barbagallo, die auch die direkte Kernteilung, sowie die Ausbildung von 8 Kernen, die eine Art Schizogonie anbahnen, beschrieben hatten; auch entging ihnen die Entstehung junger Amöben aus den Cysten nicht. Cunningham beschreibt in der Amöbencyste 0,011—1,030 große runde oder elliptische Körper, aus denen jedoch in der Folgezeit Flagellaten hervorgehen sollen. Es würde diesem letzteren Autor zufolge also in den Entwicklungscyklus der Dysenterieamöbe noch ein Flagellatenstadium eingeschaltet sein, wie dieses auch von einigen Amöben schon bekannt ist. Doch sind diese Angaben nach Grassi und Schuberg unzuverlässig. Nach Casagrandi & Barbagallo wechselt das Aussehen der Amöben und ihrer Cysten stark. Degenerationsstadien beschrieb Craig.

Nach den Untersuchungen von Boas beträgt ihre Lebensfähigkeit im Freien nicht mehr als 24 Stunden. Nach Zorn liegt ihr Temperaturoptimum zwischen 34 und 38° C.

Die Amoeba coli kommt im Darm des gesunden als auch des dysenteriekranken Menschen vor. Bei gesunden Individuen wurde sie im Dickdarm, bei Kranken in allen Darmabschnitten gefunden. Bis jetzt wurde ihr Vorkommen aus folgenden Gegenden beschrieben (zum Teil nach Braun citiert): Deutschland (Pfeiffer, Schuberg, Quincke & Roos, Römer, Boas, Jäger, Ascher, Zorn), Oesterreich (Cahen, Epstein, Manner, Hlava, Nothnagel, Sorgo, Schaudinn), Russland (Lösch, Kernig, Zeidler, Ucke, Massiutin, Gramatschikow, Kurlow, Manasseïn, Ciechanowski, Nowak), Rumänien (Babes, Zegura), Bosnien (Schardinger), Griechenland (Kartulis), Italien (Grassi, Calandruccio, Celli-Fiocca, Fenoglio, Casagrandi, Barbagallo, Vivaldi, Maggiora, Bizzozero), Frankreich (Peyrot & Roger), England (Harold), Algerien (Gasser), Aegypten (Sonsino, Koch, Kartulis, Kruse, Pasquale), Abessinien (Grassi), Indien (Lewis, Cunningham, Harold,

MANSON, ROGERS, ROSS), Hongkong (NORMAND), Japan (SHIGA), Tonkin (LAVERAN), Philippinen (FLEXNER, BORMAN, STRONG), Sumatra (KOVACS), Sachalin (LOBAS), Nord-Amerika (MUSSER, SIMON, STENGEL, DOCK (Texas), EICHBERG, OLIVER, EVANS, COUNCILMANN, LAFLEUR, DIAMOND, HOWARD, AMBERG, OSLER, LUTZ, FAJARDO, RÖMER). Im Darm des gesunden Menschen wurde sie von CUNNINGHAM, GRASSI, CALANDRUCCIO, QUINCKE, ROOS, CELLI, FIOCCA, GASSER, KRUSE u. s. w. gefunden. Sie dürfte nur in dem oberen und mittleren Abschnitt des Kolons, dessen Inhalt sich mehr durch eine alkalische Reaktion auszeichnet, vorkommen; wo diese in eine Säure umschlägt, dürfte die Amoeba aber wohl bald zu Grunde gehen. In den harten Fäkalmassen kommt sie vermutlich nicht mehr vor, doch kann man sie vielfach nach Darreichung von Karlsbader Salz nach SCHUBERG auch im normalen Stuhl nachweisen; demnach wäre sie nebst einigen Flagellaten geradezu ein regelmäßiger Kommensale des menschlichen Darmes. In der letzten Zeit wurde sie vielfach in Beziehung zu der Ruhr (Dysenterie) gebracht, doch wurde sie hier von einigen Autoren wie PFEIFFER, MASSIUTIN, CELLI-FIOCCA, LAVERAN, JANOWSKI u. a. m. gerade vermisst, während sie von anderen Forschern bei anderen Krankheiten nachgewiesen wurde, so bei Cholera (LEWIS, CUNNINGHAM), Colitis (NORMAND), Proctitis chronica (BIZZOZERO), Typhus, Cholera, Pellagra, chronischem Dickdarmkatarrh (MASSIUTIN) u. s. w.

Untersuchungsmethode.

Die Stühle muss man möglichst frisch untersuchen. DOCK empfiehlt besonders die blutigen Schleimpröpfe und ihre Umgebung etwa bei 400facher Vergrößerung zu durchmustern. Unter Umständen ist eine Verdünnung der Faecesteile mit physiologischer Kochsalzlösung geboten. Bei der Untersuchung wende man einen heizbaren Objektisch an. Das Deckglas muss man zunächst durch kleine Wachsfüßchen stützen. Für Dauerpräparate empfiehlt sich die Anwendung der für die Protozoën sonst üblichen Konservierungsmittel. JÄGER empfiehlt besonders: Sublimat konzentr. wässrige Lösung: 100 cm + Alcoh. absolut.: 50 cm + 5 Tropfen Eisessig, dann sorgfältiges Auswaschen mit Jodjodalkohol, dann Färbung mit GRENACHERS Hämatoxylin 10 Minuten lang, Abspülen bis kein blauer Farbenton von den Objekten ausgeht, dann nachfärben mit 1proz. Eosin. Die Leukocytkerne sind dann blau, die Amöbenkerne rot gefärbt. BOAS färbte die Dauerpräparate nach GRAM, ferner auch mit Vesuvin, vor allem aber mit Safranin. AMBERG färbte mit wässeriger Toluidinblaulösung, durch die besonders das Entoplasma tingiert war. ECKSTEIN empfiehlt die ZIEHL-NEELSENsche Färbung. Nach REYROT und ROGER werden durch Eosin zunächst die Vakuolen verdeutlicht. Für eine schnelle Diagnosenstellung ist auch das Vorhandensein der CHARCOT-LEYDENschen Krystalle im Stuhle bei der Amöbenruhr von einer gewissen Wichtigkeit.

Eine einwandsfreie Reinzüchtung der Amöben gelang bis jetzt nicht. Die von KARTULIS gezüchtete Amöbe soll nur eine sogenannte Strohamöbe (nach KRUSE & PASQUALE) gewesen sein. Züchtungen versuchte ferner VIVALDI auf Heudekokt, der schwach alkalisch gemacht und dann filtriert wurde; die Kultur wurde bei 37° C im Thermostaten gehalten. EVANS versuchte Kulturen auf Agar und in Fleischbrühe, jedoch mit negativem Erfolg. In allen vertrauenswürdigen Fällen schlugen die Züchtungsversuche aber fehl.

Uebertragungsexperimente.

Solange eine Reinzüchtung — oder, um diesen ominösen Ausdruck zu vermeiden — eine Reindarstellung der Amöbe, die man etwa auf einem einzigen Bakterienboden züchtet und dann die Bakterien durch ein Serum ohne Schaden für die Amöbe vernichtet, — nicht gelingt, kann man allein den Uebergangsexperimenten keinen besonderen Wert zuschreiben, denn den Versuchstieren werden doch immer auch jedesmal andere Organismen einverleibt, — selbst im Falle des Gelingens kann man nichts weiter aussagen, als dass in der injizierten Flüssigkeit der Erreger enthalten war! Die ersten Experimente in diesem Sinne stellte Kartulis an. Negativ fielen die Versuche von Bachfontaine aus, der unter die Haut von Kaninchen, Hunden u. s. w. amöbenhaltige Flüssigkeit einspritzte; im selben Sinne lauten die Mitteilungen von Cahen & Stengel. Kruse & Pasquale erhielten nach intrarektalen Injektionen, nachdem sie den Versuchstieren den Anus mit Catgut zugenäht hatten, positive Resultate; derselben Methode bediente sich Ascher, der auf diese Weise bei Katzen Schleimhautkatarrhe mit Schwellungen der Payerschen Plaques und Mesenterialdrüsen erzeugte. Positive Ergebnisse verzeichnen ferner Hlava, Zancarol, Petrides, Quincke & Roos, Lösch, Ucke, Epstein, Jäger, Manner u. a., vor allem Jürgens, gleichzeitig kamen in einigen Fällen aber manche der genannten Forscher zu negativen Ergebnissen. Marchoux gelangen sogar 20 Serien von Katzeninfektionen, die ausblieben, sobald die Stuhlproben auf 45° erhitzt wurden. — Calandruccio infizierte sich selbst durch Verschlucken von encystierten Darmamöben (wohl Entamoeba coli Schaud.), und war in der Lage, nach 12 Tagen Amöben in den Faeces nachzuweisen; doch scheint er früher seinen Stuhl auf Amöben nicht untersucht zu haben, was zuerst Schaudinn that. (Vergl. späteren Absatz.)

Wichtig sind ferner die Ergebnisse der Experimente von Quincke, Roos, Kartulis, Kruse & Pasquale sowie Zancarol, da diese ihren Versuchstieren in das Rectum sterilen bakterienfreien jedoch amöbenhaltigen Eiter aus dysenterischen Leberabszessen einspritzten und mehr oder weniger charakteristische dysenterische Veränderungen der Schleimhäute nachweisen konnten. Allerdings wurden aber nicht in allen Fällen die Amöben selbst konstatiert. Typische, wenn auch kleine bis zur Submucosa reichende Geschwürbildungen erzielte bei seinen Experimenten auch Manner. Aus den Uebertragungsversuchen scheint aber hervorzugehen, dass zwei, wenn nicht mehr Formen von Amöben bei den Experimenten verwendet wurden, von denen nur eine Amöbengruppe thatsächlich pathogen war. In diesem Sinne lauten auch die Ergebnisse der Untersuchungen von Strong & Musgrave.

Amöbenruhr.

Wie schon erwähnt, wird besonders die Amoeba coli zu der Ruhr in Beziehung gebracht. In diesem Sinne sammelte die im Jahre 1883 zur Erforschung der Cholera nach Aegypten und Indien unter der Leitung von Koch abgesandte Expedition wichtiges Beobachtungsmaterial und Koch konnte in den durch die Darmgeschwüre gelegten Schnitten die typischen Amöben neben Bakterien feststellen. Kartulis setzte dann die Untersuchungen fort und war in der Lage, in über 500 Fällen von Dysenterieerkrankungen Amöben nachzuweisen. Er betrachtet die Amöbe als den Erreger der ägyptischen Ruhr. Ihnen schlossen sich in der Folgezeit Councilmann, Lafleur, Quincke,

Roos, Kruse, Pasquale, Kovacs, Jäger u. a. in mehr oder weniger bestimmter Weise an. — In den tödlich verlaufenen Fällen der Amöbenruhr fanden die Autoren die Amöben in eigenartigen Darmgeschwüren, die durch Nekrotisierung des infizierten submukosen Gewebes entstanden. Zunächst vermehrten sich die Amöben im freien Darmschleim (?), dann wurde irgendwie durch ihre Anwesenheit das Epithel und die obersten Teile der Darmdrüsen zerstört, sodann drangen sie durch die Schleimhäute ins Innere vor und erregten Blutungs- und Entzündungsprozesse. Zunächst hinderte sie die Muscularis mucosae bei ihrem Vordringen und sie sammelten sich hier an, um später noch weiter in die Submucosa vorzudringen, wo alsbald neben großen Vakuolenzellen ganze Amöbenkolonieen entstanden. Jürgens betont das Vorkommen in den Lieberkühnschen Drüsen. Die absterbenden Massen werden ins Darmlumen entleert. Auf diese Weise kommt es zu ausgedehnten Ulzerationsprozessen in der Submucosa und es entstehen Geschwüre mit zackigen unterminierten Rändern von Erbsen- bis Thalergröße. Die Geschwüre sind scharf umgrenzt und erhaben, zumeist findet man sie im Coecum, und im Colon ascendens (die Flexura sigmoidea und das Rectum [Roger] sind frei), sowie Flexura hepatica, linealis und Ampulla recti; damit sind nach Rogers peritonitische Erkrankungen verbunden, die Amöben sollen demselben Autor zufolge durch die Darmwand in die Bauchhöhle gelangen und von da durch die Lymphbahnen in die Leber, doch ist es fraglich, ob dieser Weg der einzige ist. Nach Jäger war dagegen bei den Fällen der Königsberger Epidemie die Schleimhaut des Dickdarmes etwa bis zur Bauhinschen Klappe verschwunden, die Submucosa bildete eine glatte Fläche, auf der nur einige spärliche Schleimhautinseln erhalten waren. Koch und zahlreiche andere Forscher konnten feststellen, dass in den Geweben die Wuchsform der Amöben verkümmert ist und Kruse sowie Pasquale betonen, dass sie »die Riesenformen bis zu 50 μ«, die sie im Darmlumen fanden, im Gewebe vermisst haben. Die Amöben gelangen auch in die Leber, wo sie zu charakteristischen Leberabszessen, die anfangs eine feste fibröse, später nekrotische morsche Wand besitzen, den Anlass geben. Die Amöben wurden hier besonders im Eiter, seltener in der Abszesswand konstatiert. — Bei tiefen kleinen Leberabszessen vermehren sich die Leukocyten stark. Amberg stellte Blutuntersuchungen bei Kinderamöbendysenterie an und konstatierte eine verschiedengradige Anämie, die durch Verminderung der roten Blutkörper und Vermehrung der Leukocyten charakterisiert war. — Nach Nasse gelangten nach einer Leberabszessoperation, die mit Wundgangrän verbunden war, die Amöben auch in die Hautmuskulatur. — Wenn wir aber selbst zugeben, dass die Amöben die Erreger der Amöbenruhr sind, so müssen wir uns die zweite Frage: Wie wirken diese Organismen auf das Wirtsgewebe ein? vorlegen. Durch ihre Bewegungen können sie die Zellen nur auseinanderzerren. Auch sind sie nicht imstande mit ihren rigiden lappigstumpfen Pseudopodien Stücke von dem kolloïdalen Zellplasma abzureißen und die Zellen so zu schädigen. Höchstens könnten sie noch schädliche Stoffe abscheiden. Dass es zu Stoffabscheidungen bei den Protozoën vielfach kommt, wissen wir schon aus dem allgemeinen Teil; manche derartige Stoffe, z. B. das Sarkosporidin, sind sogar sehr giftig. Es sei in Bezug auf die Möglichkeit einer Abscheidung von schädlichen Stoffen noch auf folgende Thatsachen hier vorübergehend hingewiesen. Manche Ciliaten (z. B. Dileptus) werden von anderen sehr räuberischen

Protozoën z. B. Nuklearien und Didinien gar nicht angegriffen, während Stentoren sofort diesen zum Opfer fallen — offenbar sind sie durch gewisse Schutzstoffe geschützt. Auch SALOMONSEN konnte nachweisen, dass Ciliaten Leichen ihrer Stammverwandten gegenüber sich negativ chemotaktisch verhalten — hier scheinen gleichfalls gewisse Stoffe wirksam zu sein, die überhaupt bei den Erscheinungen der Chemotaxis der Protozoën eine wichtige Rolle spielen. In Bezug auf die Dysenterieamöbe wurden aber in diesem Sinne noch keine Experimente angestellt. —

Gegen die Annahme, dass die Amoeba coli der Ruhrerreger sei, wurden in der Folgezeit folgende Einwände erhoben:

1. Die Amoeba coli kommt sowohl bei gesunden als auch bei verschieden erkrankten Menschen vor.

2. Sie wird an Orten, wo die echte Dysenterie endemisch ist, vielfach vermisst.

3. Die zum Beweise ihrer Pathogenität von den verschiedenen Autoren in Angriff genommenen Tierversuche fielen nicht eindeutig aus, auch wurden sie vielfach nicht per os, sondern per anum — ein Weg der Infektion, der gewiss nicht normal ist — vorgenommen.

4. Die Art der Einwirkung der sog. Ruhramöbe ist völlig unklar.

Gegen den ersten Punkt wandten sich frühzeitig mehrere Autoren und suchten den Beweis zu erbringen, dass es **zwei Arten** von Amöben im menschlichen Darm giebt, von denen nur die eine pathogen sei. Dafür würden auch die Tierexperimente sprechen. Schon COUNCILMAN & LAFLEUR suchten einen Unterschied zwischen der gewöhnlichen harmlosen Amoeba coli und der von ihnen so genannten Amoeba dysenteriae festzustellen. Gegen die letztere Nomenklatur wandte sich STILES und schlug vor, die neue Form Amoeba coli var. dysenteriae zu nennen, da LÖSCH die echte Dysenterieamöbe eben schon Amoeba coli nannte.

Auch ROOS unterscheidet zwischen einer kleinen, durchsichtigen, lebhaften nur für Katzen pathogenen Form und einer großen, trägen besonders in Schleswig Holstein vorkommenden Amöbe. Doch lassen sich diese Formen nur sehr schwer identifizieren. Auch kann der Ausfall von experimentellen Infektionen als Artdiagnose nicht bestimmend sein (vergl. CASAGRANDI & BARBAGALLO). BORMAN & STRONG beschreiben gleichfalls eine große pathogene und eine kleinere nicht pathogene Darmamöbe. SHIGA beschreibt die Amoeba dysenteriae als 3—5 mal größer als die Amoeba coli, jene besitzt auch eine scharfe Grenze zwischen dem Ekto- und Entoplasma und ihre Bewegungen sollen recht lebhaft sein. Noch weiter scheint JÄGER in einer »Erwiderung« auf SHIGAS Einwürfe gehen zu wollen, — denn er meint, dass SHIGAS Beschreibung zufolge die Amöbe der ostasiatischen Ruhr nicht mit der Amöbe, die LÖSCH als den Ruhrerreger beschrieben hat, identisch ist, da die letztere recht langsam in ihren Bewegungen sei und 15—35 μ groß ist. Demnach wären neben der harmlosen Amoeba coli — nicht der oben schon beschriebenen unschädlichen Kommensalen hier nochmals zu gedenken — noch zwei Dysenterieamöben, und zwar eine in Egypten und Deutschland und eine in Ostasien vorkommende.

Was den zweiten Punkt der oben aufgezählten Einwände anbelangt, so ist zu bemerken, dass für gewisse Ruhrformen der Erreger in einem Bakterium gefunden wurde. Der Dysenteriebacillus wurde zuerst von SHIGA, dann unabhängig von KRUSE entdeckt; fast gleichzeitig mit KRUSE berichteten FLEXNER & STRONG von einem diesbezüglichen Bazillenfund

bei Ruhrkranken auf den Philippinen und in Nordamerika. Aehnliche Funde wurden von DRIGALSKI, PFUHL, SCHMIEDICKE, BORMAN, VEDDER & DUVAL und TH. MÜLLER gemeldet.

Anfangs glaubte man, den Shigabacillus von dem Krusebacillus unterscheiden zu müssen, da nur der erstere beweglich sein sollte und so war in einer früheren Publikation JÄGER berechtigt, 3 Arten der Ruhr zu unterscheiden: 1. Amöbenruhr, 2. japanische Ruhr (Shigabacillus), 3. rheinische Ruhr (Krusebacillus). Nach der ZETTNOWschen Methode konnten jedoch beim ersteren keinerlei Geißeln nachgewiesen werden. Demnach muss man zwischen einer Amöbenruhr oder Amöbenenteritis (obzwar der Name für diese Darmerkrankungen nicht üblich ist) und zwischen einer bazillären Ruhr unterscheiden; bei der letzteren kommen nur oberflächliche Epithelverluste mit unregelmäßig gezackten (nicht unterminierten) Rändern zustande, auch scheinen hier Darmblutungen infolge von Gefäßarrosion, Perforationsperitonitis, Leberabszesse mit Darmstenosen zu fehlen. Auf Schnitten hat die Mucosa und Submucosa im letzteren Falle erweiterte Gefäße, die Kerne sind in den Epithelschichten schlecht färbbar. Es kommt dann zu sog. fibrinösen Ausschwitzungen sowie zu Eiter- und Geschwürprozessen. Auch bei der Bazillenruhr versagt das Tierexperiment und zwar in einem noch höheren Grade als bei der Amöbenenteritis. SHIGA betont die Schwierigkeiten, die sich bei der Unterscheidung beider Ruhrarten einstellen, ganz besonders, im allgemeinen konnte er aber feststellen:

a) Die Amöbendysenterie verläuft meist chronisch.

b) Bei ihr findet man keinen Bacillus.

c) Bei ihr kommen keine Vergiftungssymptome, wie Fieber (mit Ausnahme bei Leberabszessen) Mattigkeit, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, schnelle Abmagerung, Hämorrhagieen u. s. w. vor.

d) Bei der Amöbendysenterie ist ein Leberabszess eine häufige Folgeerscheinung; mikroskopisch-anatomisch ist der Hauptvorgang auf die Submucosa beschränkt, und es kommt hier zu Geschwürbildungen mit unterminierten Rändern; bei der epidemischen Bazillenruhr ist der Zerstörungsvorgang oberflächlich an die Wülste und Falten gebunden.

e) Die Läsion bei der Amöbendysenterie ist auf das Coecum und Colon descendens beschränkt, der Dünndarm wird nicht affiziert.

Die Bazillenruhr ist derzeit ziemlich aufgeklärt und man kann sich von ihr ein halbwegs abgeschlossenes Bild machen, was von der Amöbenenteritis trotz der zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre noch nicht möglich ist.

Bei der kritischen Uebersicht all dieser sich oft widersprechenden Angaben kommt man zu dem Resultat, dass es wohl mehrere Darmamöben giebt, von denen aber nur einer oder zwei Arten eine klinische Bedeutung zukommt. Inwiefern in den einzelnen Fällen aber den Autoren bald die harmlose Amöbe (oder Amöben) vorlag und sie dann auch das Tierexperiment im Stiche ließ, inwiefern in anderen Fällen mehrere Formen miteinander verwechselt wurden, das lässt sich auf Grund der Litteraturstudien, zumal die Beschreibungen manchmal recht mangelhaft sind, in den meisten Fällen gar nicht sagen. SCHAUDINN beschäftigte sich längere Zeit mit dem Studium der parasitischen Amöben des menschlichen Darmkanals und kam zu sehr bemerkenswerten Resultaten, die ich mir auf Grund der Fahnendrucke seiner demnächst erscheinenden vorläufigen Mitteilung, für deren Ueberlassung ich ihm bestens danke, hier kurz mitzuteilen erlaube. Ich wage es nicht, diese Resultate mit denen

anderer Autoren in Einklang zu bringen, da wir in den meisten Fällen nicht wissen, welche Amöben, zumal gute Abbildungen noch vermisst werden, den Forschern bei ihren Untersuchungen vorlagen und wir den Thatsachen so nur Gewalt anthun würden. Schaudinn beobachtete folgende drei Formen:

I. Chlamydophrys stercorea Cienkowsky.

Chlamydophrys gehört in die Gruppe von Rhizopoden, die fadenförmige Pseudopodien besitzen. Sie kommt sowohl in tierischen Faeces wie in Kuhmist, Kaninchen-, Mäuse- und Eidechsenkot, ferner auch in frisch abgelegtem menschlichem Kot vor. Das Protoplasma dieses beschalten Rhizopoden enthält in der hinteren Hälfte einen Zellkern, der von chromatischen Substanzen — der Chromidialmasse — umgeben ist, das vordere nutritive Protoplasma enthält Nahrungsvakuolen und ist grob vakuolisiert. Die vegetative Vermehrung erfolgt durch Knospungsteilung, wobei sich der Kern mitotisch teilt. Die Chromidialmassen lösen sich nicht auf, sondern umgeben ihn kugelförmig. Auch kommt im vegetativen Zustande eine Encystierung vor, die Cienkowsky schon beobachtet hat. Bei der Entstehung der Geschlechtsformen werden zunächst alle Fremdkörper und der degenerierende Zellkern ausgestoßen und im Hintergrunde der Schale bleibt nur die Chromidialmasse mit etwas Protoplasma zurück; aus dieser entwickeln sich sodann meist 8 Geschlechtskerne, um die sich das Protoplasma sammelt; später erhalten die Teilstücke Geißeln und schwärmen als Gameten aus, um mit anderen zu kopulieren. Um die Copula sondert sich eine derbe, höckerige braune Cyste aus (Dauercysten). Diese Dauercysten müssen vermutlich den Darmkanal eines Tieres passieren, um zu keimen und den geschilderten Entwicklungscyklus von neuem im Freien zu beginnen. Schaudinn nahm Infektionsversuche an sich selbst vor. Die Schalen bilden sich meist erst im Freien aus, nur im pathologisch verändertem, alkalisch reagierenden Dickdarminhalt findet man gelegentlich beschalte Formen.

Der Entwicklungscyklus der Chlamydophrys ist folgender:

A. vegetative Periode: Teilung, Knospungsteilung.

B. Geschlechtsperiode: Ausstoßung des Kernes, Bildung von neuen kleinen Geschlechtskernen aus dem Chromidialnetz, Entwicklung von Gameten. Isogame Befruchtung — Kopulationscyste = Dauercyste.

II. Amoeba coli rhizopoden.

Diese umfassen nach Schaudinn »zwei ganz verschiedene, nur in ihrem vegetativen Zustand äußerlich ähnliche Arten, deren Entwicklungsvorgang so different ist, dass man sie, meines Erachtens, nicht nur zu verschiedenen Arten, sondern sogar zu anderen Gattungen stellen könnte«. Die eine lebt im gesunden Menschen, vermehrt sich aber auch im kranken Darm, die andere pathogene Form ruft die Tropendysenterie hervor und stimmt mit der von Jürgens beschriebenen für Katzen pathogenen Amöbe überein. Die harmlose Form entspricht der von Casagrandi & Barbagallo geschilderten Amöbe.

Demnach ist zu unterscheiden

1. Entamoeba coli (Lösch) emend. Schaudinn.

»Alle übrigen Namen, die der Amoeba coli seit Lösch gegeben wurden, können vorläufig nur mehr oder weniger fragliche Synonyma hierzu

bleiben, da bis auf Jürgens niemand die andere Art erkennbar charakterisiert hat.« (Schaudinn.)

Schaudinn hat sich mit Cystenmaterial dieser Amöbe, nachdem er vorher zwei Monate seine Faeces einer Kontrolle unterzogen hatte, mit positivem Erfolg infiziert und infizierte auch junge Katzen; er kam zu denselben Resultaten wie Casagrandi & Barbagallo. Bezüglich des Baues der Amöbe hebt er hervor, dass sie während der Ruhe nicht die charakteristische Sonderung in Ekto- und Entoplasma besitzt, erst bei der Pseudopodienbildung wird jenes hyalin. Der Kern ist bläschenförmig, kugelig mit derber Kernmembran ausgestattet; zentral ruht in ihm der aus Plastin und Chromatin bestehende Kerninnenkörper, während das übrige Chromatin körnig in der »Kernhöhle« an dem achromatischen Netzwerk verteilt ist. Die Vermehrung erfolgt entweder durch einfache Teilung oder durch Brutbildung (Schizogonie), wobei acht Tochterindividuen entstehen; dabei sondert sich am Kern die chromatische Substanz in acht Partien, die nach Auflösung der Kernmembran im Protoplasma als Tochterkerne verteilt werden, worauf der Weichkörper zerfällt. Diese Stadien haben Casagrandi & Barbagallo schon beobachtet. Bei ungünstigen Verhältnissen bildet sie Dauercysten, die Grassi schon entdeckt hat und die Casagrandi & Barbagallo genauer untersucht haben, die auch die Entwicklung der jungen Amöben aus den Cysten und die Neuinfektion ermittelt hatten. Während der Encystierung erfolgt die Befruchtung, der Kern teilt sich auf mitotischem Wege, bildet nach komplizierten Rekonstruktionen kleinere Reduktionskerne und es entstehen zwei Tochterkernpaare, deren Paarlinge verschiedenen Kernen angehören, und die nach einer Wanderung verschmelzen, so dass wir wiederum eine zweikernige Zelle erhalten; die Kerne teilen sich dann durch eine primitive Mitose wiederum zweimal und so kommen die den genannten Autoren schon bekannten achtkernigen Cysten zustande. Um jede Kernportion sammelt sich in der Folge Protoplasma an und im Anfangsteil des Dickdarmes des nächsten Wirtes schlüpfen dann die kleinen Amöben aus. Nach Schaudinn sind nur die achtkernigen Cysten entwicklungsfähig. Die Encystierung und Kopulation der Entamoeba ist also wiederum ein Fall von Inzucht bei den Protozoën, die zuerst R. Hertwig für Actinosphaerium nachgewiesen hat. Denn auch hier vollzieht sich eine Kopulation zweier Tochterkerne desselben Mutterkernes nach zwei vorhergegangenen Reduktionsteilungen.

2. Entamoeba hystolytica Schaudinn.

Diese Amoebe ist nach Schaudinn mit der von Jürgens untersuchten Dysenterieamöbe identisch, sie unterscheidet sich von der vorhergenannten Form durch deutlich ausgebildetes Ektoplasma, das stärker lichtbrechend und zähflüssig ist. Darnach ist die Dysenterieamöbe befähigt, zwischen die Epithelzellen einzudringen und sie auseinanderzuschieben (vgl. Reiztheorie von Lösch); auf diese Verhältnisse hat schon Jürgens aufmerksam gemacht. Der Kern dieser Amöbe ist wegen seiner Chromatinarmut sehr schwer nachweisbar. Er verändert sehr leicht seine Gestalt und wird oft gezerrt und gedehnt. Seine Lagerung ist stets exzentrisch. Diese Amöbe vermehrt sich durch Teilung und Knospung, wobei sich der Kern amitotisch teilt. Unter ungünstigen Bedingungen, also im Anfangsstadium der Heilung, werden Dauerformen gebildet, der Kern stößt etwas Chromatin ins Protoplasma ab und degeneriert schließlich selbst; bei Untersuchungen in vivo wird der Kern unter den Augen

des Beobachters nach außen abgestoßen. Das Plasma wird peripher buckelartig vorgetrieben und schnürt sich schließlich in Form von konzentrisch-faserig strukturierten Kugeln von 3—7 μ Durchmesser an der Peripherie ab; diese Kugeln scheiden bald eine alle weiteren Vorgänge hierauf unsichtbar machende Membran ab, der Amöbenrest geht dann zu Grunde. Diese winzigen runden Gebilde vermitteln in der Folgezeit die Neuinfektion, wie Schaudinn auf Grund eines Experimentes vermutet. Rücksichtlich der pathologischen Veränderungen, die die Amöbe hervorruft, stimmt Schaudinn mit Jürgens überein. Dass die Schleimhaut unterminiert wird, glaubt Schaudinn auf dreifache Weise erklären zu können: einerseits ist das äußere Epithel widerstandsfähiger, andererseits regeneriert es auch häufig und schließlich nimmt ja auch die Zahl der Amöben stetig zu — auf diese Weise kommen die sackförmigen Geschwüre zustande. Demnach ist die Entamoeba histolytica kein harmloser Kommensale, sondern ein gefährlicher Gewebschmarotzer. Man muss die ausführliche Arbeit Schaudinns abwarten, um auf Grund der detaillierten Beschreibung zu bestimmen, wie weit diese Amoeba mit der von Borman, Strong, Shiga, Jäger u. a. identisch sei.

Litteratur.

Amberg, S. A., Contribution to the study of amoebic dysentery in children. Bull. of the Johns Hopkins Hosp., vol. 12, 1901.
Ascher, Studien zur Aetiologie d. Ruhr u. z. Darmflora. D. med. W., Bd. 4, 1899.
Boas, Ueber Amoebenenteritis. Berl. klin. Wochenschr., 1896, S. 89.
Bormann, M. H., Dysenterie in the Philippin. Journ. of trop. med., vol. 4, 1901, Nr. 24, p. 420—22.
Cahen, Ueber Protozoën im kindl. Stuhl. Deutsche med. Woch., 1891, Bd. 27.
Calandruccio, Amoeb. parasit. del l'uomo in Sicilia. Att. Acc. Giorn., 1890, vol. 2, p. 95.
Casagrandi e Barbagallo, Entamoeba hominis, Amoeba coli L. stud. biol. e clin. Annali Ital. sperim., 1897.
Casagrandi & Barbagallo, Sull' amoeba coli L. ricerche biolog. e cliniche, p. 15, Catania 1895.
Celli, A., Eziologia della dys. Estratto d. Annali d. Igiene sperimentale, vol. 6, Fasc. 2.
Celli & R. Fiocca, Beiträge zur Amoebenforsch., vorl. Mitt. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, S. 329—339, 1894.
Celli & Fiocca, Ueber die Aetiol. d. Dys. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 1895, S. 309.
Celli & Fiocca, Intorno alla Biologia delle Amebe. Bulletino d. R. Accad. med. di Roma, vol. 21, 1894/95.
Celli & Valenti, Nochm. über d. Aet. der Dysent. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, S. 481, 1899.
Ciechanowski, S. & J. Nowak, Zur Aetiologie d. Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 445, 493, 1898.
Councilman & Lafleur, Amoebic dys. John Hopkins Reports. 1891, p. 395—584.
Cunningham, D., Seventh ann. rep. san. comm. Gov. of India, Calcutta 1870.
Curry, Dysenterie diseases of the Philippine islands with special ref. to the amoeba coli. Boston med. and surgical Journal, 1901. Nr. 8.
Diamond, J. B., Amoebic Dysent. Philadelphia med. Journal, vol. 5, Nr. 14, p. 817, 820, 1900.
Dock, G., Observations on the Amoeba coli etc. Daniels Texas med. Journ., 1891.
Ebstein, L., Ueber einen Protozoënbef. in einem Falle v. akut. Dysenterie. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol., Bd. 46, Heft 5 und 6.
Eichberg, J., Hepatic abscess and the Amoeba coli. Med. News, 1891, Nr. 971, p. 201—205.
Fajardo, F., Ueber amoeb. Hepatitis und Enteritis in den Tropen (Brasilien). Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 20, 1896.
Flexner, The etiolog. of trop. dysenter. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, S. 625, 1900.
Gasser, D., Note sur la cause de la dys. Arch. méd. expérim. et d'anat. pathol., 1895, p. 198.

GRASSI, B., Protoz. parasit. e specie quelli che sono nell' uomo, Gazzet. med. ital. lomb., 1879, Nr. 45.

GRASSI, Int. ad alcq. protozoi endoparasit. Atti soc. ital. sc. nat., vol. 24, 1882, p. 1. — Ders., Morfol. e sistem. di alc. protozoi par. Atti Accad. Lincei Rend., vol. 4, 1, p. 5.

HAROLD, Case of Dysentery with Amoeba coli in the stools. British med. Journ., 1670, p. 1429, J. 1892.

HARRIS, F., Amoebic dysent. T. f. american Journal of the med. sciences, April 1898.

HARRIS, H. F., O. T. altern. produced in the large intest. of dogs. b. t. Amoeba coli etc. Philadelphia. Printed for t. college, 1901.

JÄGER, H., Die in Ostpreußen heimische Ruhr, eine Amoebendysenterie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.

JÄGER, Erwiderung auf die Bemerk. SHIGAS u. s. w. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 865, 1902.

JÜRGENS, Zur Kenntnis d. Darmamoeben u. d. Amoebenent. Veröff. aus dem Gebiete d. milit. Sanitätswesens, Heft 20, S. 110, Berlin 1902.

KARTULIS, Zur Aetiol. d. Dysenterie. Virchows Archiv, Bd. 105, 1886. — Ders., Zur Aet. d. Leberabszesse. Centralbl. f. Bakt., 1887, Bd. 2. — Ders., Ueber trop. Leberabszesse u. ihr Verh. z. Dysent. Virchows Arch., Bd. 118, 1889, S. 97.

KARTULIS, Ueber Riesenamoeben b. chron. Darmentz. d. Aegypt. Virchows Arch., Bd. 99, 1885.

KARTULIS, Ueber weitere Verbreitungsgebiete d. Dysenterieamoeb. Centralbl. für Bakt., Bd. 7, Nr. 2, 1890, S. 54.

KOVACS, T., Beob. u. Ver. d. sog. Amoebendys. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 13, 1892.

KOCH, R. & GAFFKY, G., Ber. über die Thät. d. z. Erforschung d. Cholerab. ents. Kommission. Arb. a. d. kais. Gesundheitsamte. Bd. 3, Berlin 1887.

KRUSE, W., Ueber die Ruhr als Volkskrankheit u. ihr Erreger. Deutsche med. Wochenschr., 1900, S. 637.

KRUSE, W., Weit. Untersuch. üb. d. Ruhr u. s. w. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 27, 1901, S. 370, 386.

KRUSE & A. PASQUALE, Untersuch. über Dysenterie und Leberabszess. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, 1894, S. 1.

KRUSE & PASQUALE, Eine Exped. nach Aegypten z. Studium d. Dysenterie u. d. Leberabszesses. Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 15.

LAMBL, Aus d. Franz Joseph Kinderspit. zu Prag, Bd. 1, 1860, S. 362.

LAVERAN, Etiol. de la dys. Sem. méd., 1893, p. 508 und Compt. rend. de la soc. biolog., vol. 5, 1893.

LEVIS, Sixth ann. rep. san. comm. Gov. of India, Calcutta 1870.

LÖSCH, F., Massenhafte Entwickl. v. Amoeben im Dickdarm. Virch. Arch. f. Path., Bd. 15, 1875, S. 196.

LUTZ, A., Zur Kenntnis der Amoebenenteritis und -hepatitis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, Nr. 8, S. 241.

MAGGIORA, A., E. mikrosk. u. bakt. Beob. u. s. w. C. f. Bakt., Bd. 11, 1892, S. 173.

MANNER, F., Ein Fall von Amoebendysenterie u. Leberabszess. Wiener klin. Woch., 1895, Nr. 8 und 9.

MARCHOUX, Note sur la dysenterie etc. C. rend. d. l. Soc. d. Biol., 11, 1899, p. 870.

MASSIUTIN, Ob amoebach ka tscuschejadnych tolstych kischok. Wratsch, 1889, Nr. 25. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889, S. 451.

OSLER, W., Ueber die in Dysenterie und dys. Leberabszess vorhandenen Amoeb. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 1890, S. 736.

PEYROT & ROGER, Absces dysenteriques du foie avec amèbes. L. médicin moderne, p. 232, 1896.

QUINCKE, Ueber Protozoën-Enteritis. Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 46, 47.

QUINCKE & ROOS, Ueber Amoeb. Enteritis. Berl. klin. Woch., Bd. 30, 1893, Nr. 45.

ROEMER, F., Amoeb. bei Dysenterie und Enteritis. Münch. med. Woch., Bd. 45, Nr. 2, S. 41, 1898.

ROGERS, L., Tropical o. am. abscess of the liver etc. Brit. med. Journ., 1902, Sept. 20.

ROOS, E., Zur Kenntnis d. Amoebenenteritis. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 33, 1894, Heft 6.

SCHAUDINN, F., Untersuchungen über die Fortpfl. einiger Rhizopoden. Arbeiten aus d. Gesundheitsamt, Bd. 19, Heft 3, 1903.

SCHUBERG, A., Die parasit. Amoeb. d. menschl. Darmes. Centralbl. f. Bak., Bd. 13, 1893, S. 598, 654, 701.

SHIGA, K., Stud. üb. d. epidem. Dysenterie in Japan u. s. w. Deutsche med. Woch., Nr. 43—45, 1901. — Ders., Beobacht. und Untersuch. über die Ruhr (Dysenterie) u. s. w. Veröffentl. aus d. Gebiete d. milit. Sanitätswesen, H. 20, 1901.

Shiga, Bemerk. zu Jägers Aufsatz u. s. w. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, Nr. 5, 1902.
de Silvestri, E., Contrib. allo stud. dell' etiol. d. dissent., Torino 1895.
Stengel, Alfred, Acute dysentery and the Amoeba coli. Philadelphia med. News, 931, 1890, p. 500.
Ucke, Zur Verbreit. d. Amoebenenteritis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 317, 1902.
Uplavici, O., Předběžné sdělení (Dysenterieent.). Sep.-Abdr. aus der Festschrift d. böhm. Aerzte in Prag, 1888. Referat Centralbl. f. Bakt., Bd. 1, S. 537.
Valagussa, F., Aetiol. u. Serumth. d. Kinderdys. Ann. d'igien. sper., vol. 10, 1901.
Vivaldi, M., Le amoebe nella dys. La Riforma med., 1894, Nr. 238.
Wilson, Cases of amoebic dysentery. John Hopkins hospital Bulletin, 1895, Nr. 54, 55.
Zancarol, Path. d. abcès du foie. Rev. d. chirurg., t. 13, 1893, p. 671. Ref. in Centralbl. f. Bakt., 1893.
Zorn, L., Beitrag zur Kenntnis d. Amoebenent. Inaug. Diss., München, 8°, S. 32.

Amoeba kartulisi Dofl.

Kartulis fand im Eiter einer orangegroßen, harten in ihrer Mitte fluktuierten Unterkiefergeschwulst eines 43 jährigen Arabers neben Bakterien lebhaft bewegliche 30—38 μ große Amöben. Ihr Protoplasma ist grobkörnig und enthält unverdaute Blut- und Eiterkörperchen. Die Pseudopodien sind lang fingerförmig und übertreffen oft die Größe des Tieres. Ihr Plasma ist hyalin und hellglänzend. Die Bildung der Pseudopien vollzieht sich mit großer Schnelligkeit. Der Kern ist klein und schwer wahrnehmbar. Die Amöben waren auf Schnitten besonders in Knochenvertiefungen nachweisbar, wo eine intensive Entzündung, Erweichung und Substanzverlust durch Abstoßung des Gewebes stattfand; von gesunden Knochenkörperchen war keine Spur mehr vorhanden. Der Patient war bis zu seiner Aufnahme ins Hospital gesund und hat in den letzten Jahren keine Dysenterie überstanden und so können nicht etwa diese Amöben durch Metastase in den Mund hineingelangt sein, auch bewegen sie sich lebhafter als die Dysenterieamöben. Flexner beobachtete auch einen ähnlichen Fall; er fand Amöben mit körnigem Plasma und Vakuolen, jedoch undeutlichem Kern in dem künstlich entleerten Eiter aus dem Mundhöhlenabscess eines 62jährigen Mannes.

Litteratur.

Doflein, Die Protoz. als Paras. u. s. w. Jena 1901.
Flexner, Amoeba in an absc. of the jaw. John Hopkins hosp. Bull., vol. 25, 1892. Ref. in Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 1893, S. 288.
Kartulis, Ueber pathogene Protozoën bei dem Menschen, Taf. I u. II, S. 1. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13, 1893.

Amoeba urogenitalis Baelz.

In dem blutigen Harn und in der Vagina einer 23 jährigen Japanerin, die nebst Lungentuberkulose an Hämaturie mit Blasentenesmus litt, fand Baelz 0,050 mm große Amöben mit bläschenförmigem Kern und glaubt, dass diese beim Waschen in die Vagina gelangt sind. Auch Jürgens fand in der Blase einer an Cystitis chronica leidenden Frau Amöben und Kartulis berichtet über Amöben aus dem Bluthaarn eines mit Blasentumor behafteten Mannes. Ueber Amöburie stammen ferner Nachrichten von Posner bei einer 37jährigen Patientin her, die mehrmals nach einem heftigen Schüttelfrost blutigen Harn mit weißen und roten Blutkörpern, sowie mit 0,050 großen Amöben abließ. Von Posner wurden bei diesen Amöben ein bis mehrere Kerne und Vakuolen konstatiert.

Litteratur.

Baelz, Ueber einige neue Parasit. d. Menschen. Berl. klin. Woch., 1883, S. 237.
Braun, Die tier. Parasiten d. Menschen. 1903.
Jürgens, Deutsche med. Wochenschrift, 1892.
Kartulis, Ueber pathog. Protozoën u. s. w. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13, 1893, S. 3 Anmerk.
Posner, Ueber Amoeben im Harn. Berl. klin. Woch., Nr. 28, S. 674, 1893, Bd. 30.

Anhang.

Amoeba miurai Ijima.

In der serösen Flüssigkeit einer an Pleuritis und Peritonitis epitheliomatosa verstorbenen Frau wurden von Miura in Tokio amöboïde Zellen gefunden, deren eigentliche Bewegungen allerdings nicht mehr studiert werden konnten. Eine Sonderung in Ekto- und Entoplasma konnte nicht festgestellt werden, am Hinterende sitzt einem Höcker eine Art von Zottenbesatz auf, der ja sonst auch bei vielen Amöben mehrfach beobachtet wurde. Die Größe beträgt 0,015—0,038 mm. Die in Einbis Dreizahl vorhandenen Kerne wurden erst durch die Essigsäure verdeutlicht. Kontraktile Vakuolen fehlen. Diese Art ist bis jetzt noch ziemlich problematisch, Lühe hält die beschriebenen Formen teils für Leukocyten, teils für veränderte Endothelzellen.

Litteratur.

Braun, Tierische Parasiten, 1903, S. 41.
Ijima, J., On a new Rhizopod parasite of man (Amoeba Miurai). Annotationes Zoolog. Japonienses, vol. 2, Fasc. 3. Tokyo 1898, p. 85. Ref. von Lühe, in Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899, S. 885.

B. Gattung Leydenia Schaudinn.

Leydenia gemmipara Schaudinn.

In der Ascitesflüssigkeit wurden von Leyden bewegliche zellige Elemente entdeckt, die Schaudinn als selbstständige Organismen erkannt hat. Die Rhizopoden wurden in dem Ascites eines Mannes der an Magenkarzinom litt und eines Mädchens, das Tumoren in der Bauchhöhle besaß, gefunden. In der 3—7 Tage steril aufbewahrten Flüssigkeit blieben sie am Leben, ohne ihre Beweglichkeit einzubüßen. An den von Schaudinn diagnostizierten Amöben kann man eine Sonderung des Ekto- und Entoplasma nicht mit aller Deutlichkeit wahrnehmen. Das Plasma ist von stark lichtbrechenden, gelblichen, in Alkohol löslichen, mit Osmium sich schwärzenden Körnern durchsetzt. Daneben kommen auch krystallähnliche Bildungen vor. Die Größenverhältnisse sind bedeutenden Schwankungen unterworfen (0,003—0,036 mm). Die Pseudopodienbewegung ist sehr charakteristisch — es wird eine Pseudopodienplatte vorgestoßen, in die das körnige Plasma einzelne Stränge entsendet, die, weiter vordringend, Anlass zu sekundären, spitzen Pseudopodien zu geben imstande sind, zwischen denen sich dann die ursprüngliche Platte schwimmhautartig ausspannt. Die Amöbe legt 15 μ in 15 Minuten zurück. Die Leydenia ernährt sich von roten und weißen Blutkörperchen. Eine pulsierende Vakuole, die sich etwa in 15 Minuten entleert, wurde gleichfalls beobachtet. Diese Differenzierung spricht nebst dem charakteristischen Kern, abgesehen von dem Fortpflanzungsmodus, zweifelsohne für ein Protozoon, dessen Existenz von

medizinischer Seite mehrfach angezweifelt wurde; eine andere Frage ist es aber, ob diesem Protisten eine pathogene Bedeutung zuzuschreiben ist. — Das Tier ist meist einkernig, der Kern ist bläschenförmig und teilt sich am direkten Wege, meist kommt es zu einer Knospenbildung, die zu weiteren Teilungen Anlass giebt, so dass auf diese Weise schließlich kleine 0,003 mm große Gebilde entstehen. Zwei oder mehrere Tiere neigen leicht zu Verschmelzungen mit ihren Protoplasmaleibern — eine Erscheinung, die bei den niederen Rhizopoden vielfach beobachtet, deren Bedeutung bis jetzt aber noch nicht klargelegt wurde. Die Verschmelzung von 2 bis mehr Individuen nennt man Plastogamie. Leyden

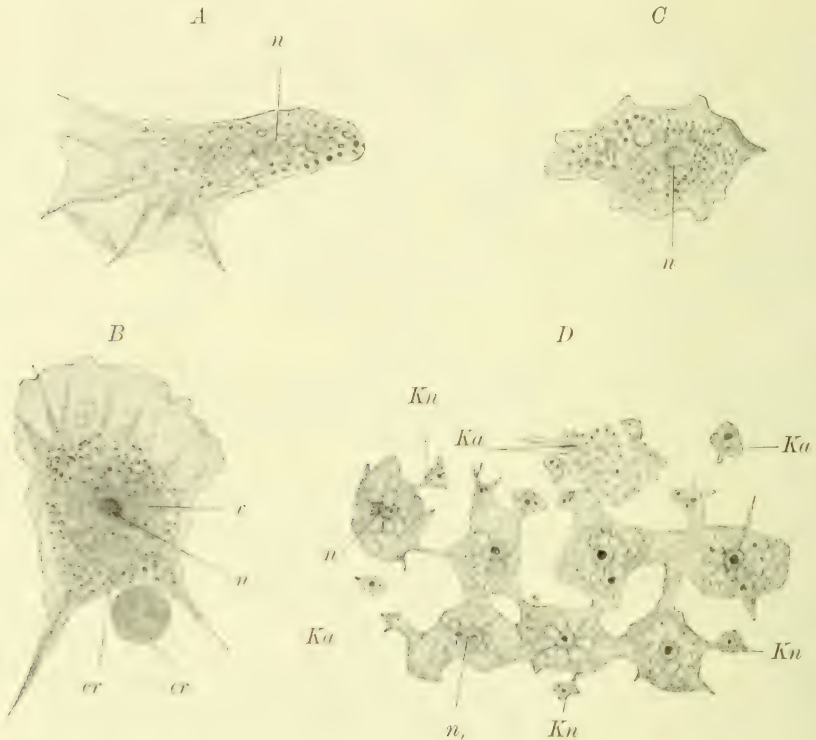


Fig. 39. Leydenia gemmipara Schaud. *A*, *B*, *C* Amoeba in verschiedenen Stadien; *D* Plasmodien und Knospenbildung. *n* = Kern, *n,* = Kern in Teilung, *cv* = Kontraktile Vakuole, *v* Vakuole, *cr* = Erythrocyt, *Kn* = Knospen, *Ka* = Kerne aus Knospungen hervorgegangener Amöben.

& Schaudinn bemerken ausdrücklich in ihrer Publikation, dass sie über den Zusammenhang der Parasiten mit dem Karzinom nichts weiteres auszusagen imstande sind. L. Pfeiffer betonte bald nach der Entdeckung des Parasiten, dass hier eine Verwechslung mit Exsudatzellen, die er im Bläscheninhalt von Variola, Vaccine, Varicellen, Herpes zoster u. s. w. im trüben Pleuraexsudat, im Auswurf beim Keuchhusten, im Eiter bei Noma fand, vorliegt, doch übersah er die oben aufgezählten charakteristischen Differenzierungen des Protisten! Das Vorkommen der Leydenia wurde in der Folgezeit von Leyden selbst und von Lauenstein bei einem Karzinom des Netzes und Peritoneums bestätigt.

Litteratur.

DOFLEIN, F., Die Protozoen als Parasit. u. s. w. Jena 1901.
FEINBERG, Zur Lehre des Gewebes u. d. Ursache der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 11.
LAUENSTEIN, C., Ueber einen Befund von Leyd. gemm. Deutsche med. Woch., Bd. 23, 1897, Nr. 46, S. 733.
v. LEYDEN, E. & F. SCHAUDINN, Leydenia gemmipara, ein neuer in d. Ascitesflüssigkeit d. leb. Menschen gef. amöbenähnl. Rhizopode. Sitzungsber. d. k. pr. Akad. d. Wiss., Bd. 39, 1896, S. 951.
LÜHE, Ref. im Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902, S. 207, Anm.
PFEIFFER, L., Münch. med. Woch., Bd. 43, 1896, S. 894.

Etwas problematisch sind folgende Amöbenarten: Amoeba gingivalis Gros (GROS, G., Fragment. d'helm. et de phys. microsc. Bull. soc. Imp. d. Natural. d. Moscou 1849), Amoeba dentalis Grassi (Gazz. med. ital. lomb. I. 1879 p. 445 Nr. 45), Amoeba buccalis Sternberg (russ. 1862) sowie auch die Amoeba pulmonalis Artault (Flore et faune d. car. pulm. Arch. d. parasit. I, 1898, p. 275), obzwar hier der Autor einen Kern und Vakuolen beschreibt, auch sollen die Amöben, die in dem Lungenkaverneninhalt gefunden wurden, lichtbrechender als die Leukocyten sein.

II. Klasse: Mastigophora.

(Flagellaten.)

Die Flagellaten bilden eine Gruppe der Protozoën, die sowohl karbonassimilierende Formen als saprophytisch und plasmophag sich ernährende Organismen in sich vereinigt und die zunächst durch den Besitz von einer oder mehreren Geißeln, die zur Fortbewegung und Herbeischaffung der Nahrung dienen, ausgezeichnet sind. Bei den niederen Formen kann die Geißel leicht zurück- und wiederum aufdifferenziert werden. Auch kommt diesen Formen vielfach eine amöboïde Beweglichkeit zu, durch die die Axe des Tieres oft geändert werden kann. Die Zahl und Beschaffenheit der Geißeln wechselt mehrfach, meist kommt eine nach vorne gerichtete Hauptgeißel und eine oder mehrere Nebengeißeln vor, die zuweilen nach hinten gewendet sind und als Schleppgeißeln funktionieren. Unter Umständen kann eine zarte Protoplasmalamelle mit dieser Geißel in Verbindung treten, beziehungsweise aus dem Zellleibe gleichsam ausgesponnen werden und stellt dann eine undulierende Membran dar. Das Plasma der Geißeln ist dicht, lichtbrechend homogen, gelegentlich kann man nach besonderer Konservierung in den Beugungsstellen eine leichte Körnelung wahrnehmen. Die Geißeln endigen meistens stumpf, in wenigen Fällen wurde eine Art von Geißelspitze, von der unter Umständen auch ein Geißelfaden ausgehen kann, nachgewiesen.

Die Geißeln entspringen fast in allen genauer untersuchten Fällen von einem mit HEIDENHAINS Eisenhämatoxylin dunkel sich färbenden Korngebilde — dem sog. Basalkorn, das von manchen Autoren mit dem Centrosom verglichen wird, vermutlich aber bloß eine dichte kinoplasmatische Ausdifferenzierung darstellt. Rücksichtlich der Befestigungsweise der Geißeln kann man bis jetzt 3 Typen unterscheiden:

I. Die Geißel ist kernendogenen Ursprungs und der Kern ist samt der Geißel gleichsam dem wechselnd vielpoligen, amöboïder Veränderungen fähigen Zellleibe als ein fremdes Gebilde einverleibt;

dieser Typus ist bei den den Mycetozoënschwärmern nahestehenden Mastigamöben, den Rhizomastiginen und ähnlichen primitiven Formen verwirklicht. Durch ihre Wechselpoligkeit könnten diese Formen den übrigen deutlich konstant polar differenzierten Flagellaten (Monaxonia) als Polyaxonia gegenübergestellt werden.

II. Die Geißel, die vermutlich immer einem Basalkorn ansitzt, hängt durch ein Zwischenglied, das wir den Zygoplast nennen wollen, mit dem Kern zusammen. Dieser umhüllt noch mantelartig eine zarte Strukturfibrille, den Rhizoplasten (z. B. Monas, Bicosoeca u. s. w.).

III. Die Geißel beziehungsweise die Geißeln entspringen an einer basalkörperförmigen Verdichtung, die terminal einem völlig vom Kern unabhängigen, kernähnlichen flaschenförmigen Gebilde, dem Geißelkörper, ansitzt, z. B. beim Bodo.

Der Körper der Flagellaten ist meist rundlich oder oval und mehr oder weniger formbeständig. Als besondere Differenzierung des Zellleibes kommt in vielen Fällen ein Alveolarsaum zum Vorschein. In dem oft granulierten, Einschlüsse verschiedener Art bergenden Plasma findet man mannigfache Vakuolen, von denen eine oder zwei am Vorderende befindlichen kontraktil sind.

Bezüglich des Kernes kann man nach den Untersuchungen von Bütschli, Fisch, Blochmann, Keuten, Prowazek u. a. folgende vier Typen im allgemeinen unterscheiden:

I. Einfache Vollkerne, bei denen nicht immer Innenkörper scharf ausdifferenziert sind und die ein einfaches achromatisches Gerüst mit chromatischen Einlagerungen enthalten, Typus: Trypanosomen. (Fig. 41—45.)

II. Bläschenkerne mit einem Innenkörper (Chromatin und Plastin), einer peripheren Kernsaftzone und deutlicher Kernmembran. Teilung auf dem Wege einer primitiven oder etwas abgeänderten »Amitose«. Typus: Bodo, Monas, Bicosoeca.

III. Sog. Centronuclei mit einem Innenkörper (reichliches Plastin) und radiär gestellten Chromatinsträngen. Der Innenkörper funktioniert bei der Teilung als eine Art von Zentralspindel innerhalb der Kernmembran. Typus: Entosiphon, Euglena.

IV. Bläschenkerne von dem Typus II, nur dass sich hier der Innenkörper (Chromatin und achromatische Substanz) vor der Teilung auflöst und es zu einer endonuklearen Spindel kommt; im Kern kommt ein kleines Körnchen — Entosom — vor, das als Centrosom funktionieren dürfte. Typus: Polytoma.

Im Plasma findet man verschiedene Einschlüsse, Plastiden, Stärkebildner, gelbe und grüne Chromatophoren, Lampro-, Leuko- und Mikrogranulationen. Einige wenige Formen besitzen Augenflecke mit oder ohne lichtbrechende Körper sowie auch gelegentlich Trichocysten. Bei manchen Flagellatengruppen ist der starre Körper von kutikularen Bildungen, Panzern oder Gallertscheiden umhüllt. Die Vermehrung erfolgt entweder im freibeweglichen Zustand oder aber sie tritt nach vollzogener Encystierung ein. Im ersteren Falle ist sie zumeist eine Längsteilung, an der sich der eventuell vorkommende Schlundapparat und die Geißeln beteiligen. Wie Laveran & Mesnil für die Tryponosomen nachgewiesen

haben, spaltet sich das Basalkorn, von dem sich sowohl kernwärts bei manchen Formen neue Rhizoplasten als auch oft parallel zur freien Oberfläche neue Geißeln bilden. Auch kann für die alte Geißel, die eingezogen wird, eine neue Geißel angelegt werden, wie ich für eine nahezu farblose Euglena feststellen konnte. Die alte Geißel wurde dann in ca. 15 Minuten langsam eingezogen.

Nächst der Vermehrung durch Längs-, seltener durch Querteilung (Oxyrrhis), die verschieden lange Zeit andauern kann, sind Kopulationszustände bekannt. Entweder kopulieren aus rasch hintereinander folgenden Teilungen (Vierteilungen bei Polytoma) entstandene Merozoïten als Isogameten sofort (Pädokopulation) oder nachdem sie herangewachsen (zweigeißeliger Flagellat aus dem Eidechsendarm) sind; bei den höheren Formen kommt es zur Ausbildung von Mikro- und Makrogameten. An diese Befruchtungsvorgänge sind vielfach Cystenbildungen geknüpft, wie überhaupt bei vielen Formen auch die Zwei- oder Mehrfachteilung in einem Cystenzustande erfolgt. Bei den Flagellaten muss man einfache Schutzcysten, Kopulationscysten und Vermehrungscysten unterscheiden. Eigentliche Reduktionsvorgänge vor der Kopulation wurden bis jetzt nicht beobachtet, falls man in gewissen Zwergzellbildungen (Polytoma) vor der Kopulation oder in der nach erfolgter Plasmenkopulation eintretenden Abgabe der chromatischen Stoffe an das Protoplasma (Monas) analoge Prozesse nicht erblicken will. (Eine derartige Auffassung scheint jedoch unberechtigt zu sein.)

Durch das Abwechseln von freibeweglichen Generationen, sowie von Kopulationszuständen, die mit einer Zygotenbildung (Kopulationsprodukt) abschließen, ist eine Art von Generationswechsel gegeben, der mannigfache Abänderungen und Komplikationen bei den verschiedenen Formen erleidet. Durch unvollständige Teilungen kommt es oft zur Bildung von Kolonieen, die vielfach in festsitzende Zustände übergegangen sind.

Die Flagellaten findet man in allerhand faulenden und stagnierenden Flüssigkeitsansammlungen, wie Pfützen, Tümpeln und Lachen; andere Formen sind für die Fauna des Meeres, der Seen und Teiche charakteristisch, nur ein geringer Bruchteil kommt in den Flüssen vor. Die niederen Formenreihen stellen auch einige parasitische Arten, die uns hier allein interessieren.

Sowohl die Systematik als auch die Phylogenie der Flagellaten ist dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse nach sehr unvollkommen bekannt; für die letztere erwachsen besonders aus dem Umstande, dass fast in allen Protozoëngruppen flagellatenähnliche, zur weiteren Verbreitung der Art dienende Formenzustände vorkommen, besondere Schwierigkeiten. Für eine Feststellung der systematischen Beziehungen entfallen hier aber zunächst alle physiologischen Momente der Beurteilung, da einerseits ganz nahe zusammengehörige Formen karbonassimilierende Plastiden besitzen, andererseits auch eine plasmophage, saprophytische oder mixtotrophe Lebensweise zu führen befähigt sind. Die Morphologie der Flagellaten ist ferner auch noch zu wenig erforscht; bei systematischen Untersuchungen legt man derzeit auf die Zahl der Geißeln, Morphologie des Vorderendes, Kern- und eventuell Chromatophorenaufbau das Hauptgewicht.

Im allgemeinen teilt man die Flagellaten nach Blochmann in fünf Ordnungen ein:

I. Protomonadina,
II. Polymastigina,

III. Euglenoidina,
IV. Chromomonadina,
V. Phytomonadina.

Die zwei letzteren Ordnungen haben nach Pflanzenart assimilierende Chromatophoren. Auch die dritte Ordnung besitzt zahlreiche chlorophyllführende Formen.

In der Zukunft wird man vielleicht nach den oben angedeuteten Gesichtspunkten eine primitive Gruppe der Protomonadinen als Polyaxonia den übrigen Flagellaten als Monaxonia gegenüberstellen, auch werden innerhalb der Ordnung der Protomonadinen die Bodoniden und Trypanosomen (die den Geißeltypus III verwirklichen) eine schärfere Absonderung erfahren — den größten Veränderungen dürfte aber die II. Ordnung der Polymastigina unterworfen werden.

I. Ordnung: Protomonadina Blochmann.

Diese Ordnung umfasst die kleineren Formen, die eben aus diesem Grunde noch mangelhaft bekannt sind. Sie besitzen eine oder mehrere Geißeln, die alle drei Geißeltypen verwirklichen. Meist kommt hier eine in der Bewegungsrichtung wirksame Hauptgeißel vor, der sich eine oder zwei Nebengeißeln hinzugesellen; aus einer derartigen Nebengeißel dürfte sich dann die nach hinten gerichtete Schleppgeißel entwickelt haben.

Von den parasitischen Formen kommen zunächst Angehörige der

Familie Cercomonadidae Kent emend. Bütschli

in Betracht.

Gattung Cercomonas Dujardin emend. Bütschli.

Körperform kugelig bis oval. Geißel meistens sehr lang; Hinterende zugespitzt, zuweilen amöboid. Der Bläschenkern liegt nebst einer oder zwei kontraktilen Vakuolen im Vorderende. Cytostom nicht ausdifferenziert: Zweiteilung mehrfach beobachtet.

1. Cercomonas hominis Davaine 1854.

Körper 0,010—0,012 mm lang; birnförmig; nach rückwärts ist er in eine Spitze ausgezogen, mit der sich die Tiere manchmal befestigen und hin- und herpendeln. Geißel ist zweimal so lang als der Körper. Der Kern ist schwer wahrnehmbar, dafür kommt vorne eine längliche Bildung von unbekannter Bedeutung zuweilen zur Beobachtung. Nebst dieser Form kommt nach Davaine noch eine kleine 0,008 mm lange Varietät vor, die er in den Dejektionen eines Typhuskranken gefunden hatte. Die erstere Form wurde von demselben Autor in den Dejektionen Cholerakranker konstatiert. Cystenzustände hat Perroncito beschrieben.

Braun führt auf die größere Form die von Eckercrantz und Tham im menschlichen Darm beobachteten Monaden zurück. Lambl fand gleichfalls in einer Echinococcusblase der Leber 0,005—0,014 mm lange Cerkomonaden, die an der Basis der Geißel eine Mundöffnung und im hinteren Teil des Zellleibes eine ja auch zwei Vakuolen besaßen; er untersuchte auch Längsteilungszustände dieser Monade.

Braun stellt alle diesbezüglichen Beobachtungen zusammen, die an die Namen von Janowski, Escherich, Cahen, Massiutin, Fenoglio,

Councilman & Lafleur, Dock, Kruse & Pasquale, Junker, Quincke & Roos, Salomon geknüpft sind; dazu wäre noch Cunningham, Nothnagel, Müller, Lösch, Kartulis, Lutz & Berndt zu nennen. Viele dieser Autoren beobachteten die Cerkomonaden gleichzeitig in einer Vergesellschaftung von Amoeba coli. Gerade wie Trichomonas hominis nicht allein im Darm, sondern auch in den Respirationsorganen vorkommt, konnte Kannenberg und Streng eine Cercomonasform im Sputum bei Lungengangrän beobachten; letzterem Autor zufolge vermehrten sich die Flagellaten sogar in einer Bouillonkultur, die bei Bruttemperatur gehalten wurde, auch Litten fand ähnliche Formen im Exsudat eines Falles von Hydropneumothorax. Ferner wurden im Harn Cerkomonaden gefunden und zwar beschrieb zuerst im Jahre 1859 Hassall einen Bodo urinarius, den er im alkalisch reagierenden allerdings nicht frisch abgelassenen Urin beobachtet hatte. Diese Angabe wurde aber eben aus diesem Grunde vielfach angefochten. 1883 berichtete Künstler über einen ähnlichen Fund aus dem frischen Harn einer Kranken; in der Folgezeit nannte Braun diese Form, da sie zwei Geißeln und eine vornständige Vakuole besitzt, Plagiomonas urinaria (syn. Bodo urinarius, Trichomonas irregularis, Plagiomonas irregularis). Barrois hält gleichfalls beide Bodoformen, sowohl die von Hassall als auch die von Künstler beschriebene, für identisch und sieht sie als unschädliche menschliche Parasiten an.

Litteratur.

Barrois, T., Quelqu. obs. au sujet d. Bod. urin. Rev. biol. nord. France, t. 7, 1894/95, p. 165.
Braun, M., Die tierischen Parasiten. Würzb., 3. Aufl., 1903. Dort weitere Litt.
Cahen, Ueber Prot. im kindl. Stuhl. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 27.
Davaine, Monadines. Dictionaire encycl. d. sciences med., ser. 2, vol. 9, 1875.
Eckercrantz, Virchow-Hirschs Jahresber. 1869, Bd. 1, S. 202.
Hassall, On the development of Bodo urinarius etc. T. Lancet 1859, vol. 2, p. 503.
Junker, Ueber das Vork. v. Cercom. int. u. s. w. Deutsche Ztschr. f. prakt. Med., 1878, S. 1.
Kannenberg, Ueber Infus. im Sputum. Virch. Arch., Bd. 85, 1879.
Kruse & Pasquale, Unters. üb. Dysenterie. Ztschr. f. Hyg., Bd. 16, 1894.
Lambl, Cercomonas et Echinococcus in hepate hominis. Med. Wjestnik 1875.
Litten, Ueber Hydropneumothorax. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1886, S. 417.
Massiutin, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889.
May, R., Cercomonas coli hominis. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 49, 1891.
Müller, Elt fynd af cercomonas intest. i jejunum etc. Nordeskt med. Arkiv, Bd. 21, Heft 4, Nr. 24, p. 1—12, 1889. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1890.
Perroncito, Ueber die Art der Verbreitung des Cercomonas intest. Academia d. med. zu Turin, 24. Feb. 1888. Centralbl. f. Bakt., 2. Jahrg., Bd. 9, S. 220.
Piccardi, Alcun. protoz. d. feci d. uomo. Giorn. R. Accad. med., t. 58, 1895.
Roos, E., Ueber Infus. Diarrhoe. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1886.
Salisbury, On the paras. forms devel. in ep. cells of the urin etc. Amer. journ. med. sc., 1868.
Streng, W., Infus. im Sputum bei Lungengangrän. Fortsch. d. Med., Bd. 10, 1892.
Tham, S., On the paras. forms devel., 1870, vol. 1, p. 314.

Ungenügend bekannt sind folgende Cerkomonaden:

Cercomonas (Monas) anatis Davaine aus dem Darm der Enten, Cercomonas canis Gruby und Delafond aus dem Magen des Hundes, Cercomonas gallinarum Davaine 51 μ lang und 5 μ breit, aus dem Darm der Hühner.

Beim Meerschweinchen kommen drei Arten vor: C. ovalis, pisiformis und globulus; die zwei letzteren sind nach Perroncito pathogen (vergl. Centralbl. f. Bakt. und Parasit., II. Jhr., IV, S. 220, 1888).

Gattung Trypanosoma Gruby.

Die Gattung Trypanosoma scheint durch die Gattung Trypanoplasma, die ein zweites kernähnliches, von Laveran & Mesnil als Centrosom gedeutetes Gebilde führt, mit den Bodonaceen verwandt zu sein, die auch ein hochdifferenziertes sogenanntes Geißelsäckchen, von dem die beiden Geißeln terminal entspringen, besitzen. Sie umfasst durchweg parasitische Formen der Wirbeltiere und einiger Wirbellosen (Siphonophoren und Bryozoën, letztere Angabe gründet sich auf eine einzige eigene Beobachtung), die mit einer nach vorn gerichteten Hauptgeißel und einer undulierenden Membran ausgestattet sind. Der Zellleib ist länglich und mehr oder weniger spiralig gedreht.

Die Geißel steht zu einer sogenannten Geißelwurzel in Beziehung, deren Bedeutung bis jetzt noch etwas kontrovers ist. Laveran & Mesnil nennen sie Centrosom, während sie von Stassano, Plimmer & Bradford mit einem Micronucleus verglichen wurde. Senn fasst sie als einen vom Kern unabhängigen zum sogenannten Periplast gehörenden Blepharoblast auf. Das Protoplasma scheint dicht und feinkörnig zu sein. Der Kern ist eiförmig, gleichfalls dicht und körnig. Die Vermehrung erfolgt im freibeweglichen Zustand und ist als eine Längsteilung gut charakterisiert, sie wurde für Trypanosoma lewisi von Kempner-Rabinowitsch, vor allem aber von Senn-Wasielewski, für zahlreiche andere Formen schließlich durch Laveran & Mesnil festgestellt. Rasch hintereinander ablaufende Vermehrungen geben Anlass zur Bildung von rosettenförmigen Kolonieen, die Laveran & Mesnil sowie Schneider & Buffard u. a. beobachtet haben. Kopulation wird von Bradford & Plimmer für Trypanosoma brucei angegeben.

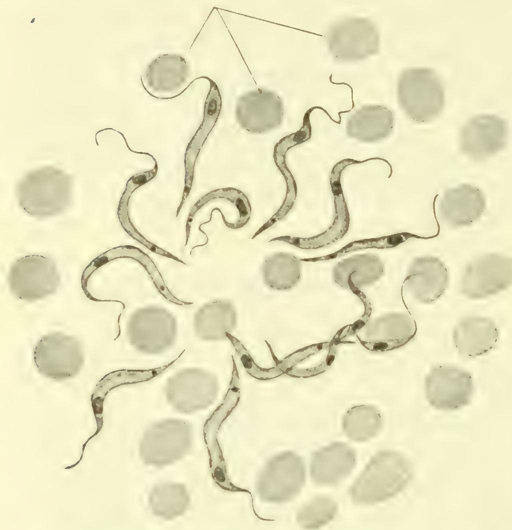


Fig. 48. Trypanosoma lewisi Kent aus dem Blut einer Ratte nach Kempner & Rabinowitsch aus Doflein.

Wenden wir uns nun der Betrachtung der einzelnen Arten zu, so beansprucht zunächst

Trypanosoma (Herpetosoma) lewisi (Kent)

ein gewisses Interesse. Sie ist besonders bei den Ratten (25—29%) sowie bei den Hamstern häufig; als Wirte gelten demnach Mus decumanus, Mus rattus, Mus rufescens und Cricetus arvalis. Ihre Länge beträgt samt der Geißel 8—30 μ, Breite 2—3 μ. Die Geißelwurzel stellt ein kurz-stabförmiges quergestelltes Gebilde dar, das sich bei der Teilung vielfach zuerst teilt. Der dichte Kern liegt meistens im ersten Körperdrittel. Durch rasche Teilungen entstehen rosettenförmige Kolonieen, in deren Mitte oft die Mutterzelle noch deutlich konstatierbar ist. Gros 1845, Chaussat 1850 u. a. haben schon verschiedene »Würmchen« im

Blute der Ratten beobachtet, die in der Folgezeit zu verschiedenen Kontroversen den Anlass gaben, erst Lewis hat aber diese Formen bei der Ratte genauer untersucht und Kent nannte sie dann Herpetomonas lewisi. Weiter haben die Form Kempner & Rabinowitsch sowie Senn-

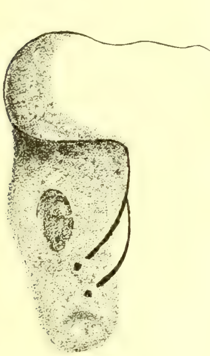


Fig. 41.



Fig. 42.



Fig. 43.

Fig. 41—43. Trypanosoma lewisi (Kent), Teilungsstadien (nach Laveran & Mesnil).

Wasielewski einem sorgfältigem Studium unterworfen, während schon früher mehr oder weniger vorübergehend Wittich, Koch und Crookshank auf unsere Form die Aufmerksamkeit gelenkt hatten. Das Flagellat kommt im Venen- und Arterienblut der Ratten und Hamster vor und bewegt sich hier sehr rasch nach Art der Spirillen; bisweilen ruft es ganze Epidemieen hervor, die den Tod der Wirtstiere (graue Ratten) herbeiführen.

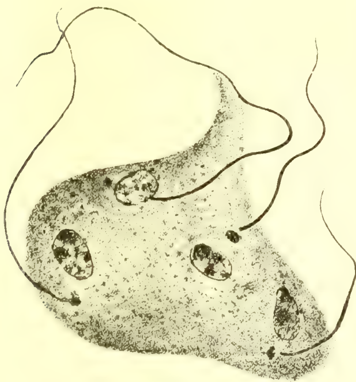


Fig. 44.

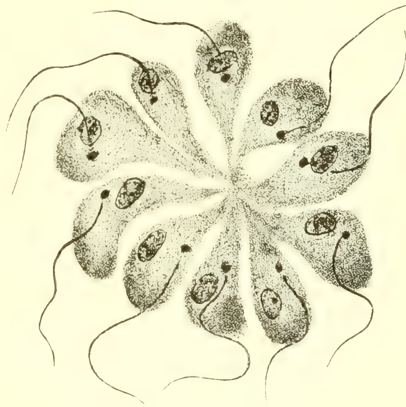


Fig. 45.

Fig. 44 u. 45. Trypanosoma lewisi (Kent), Entstehung rosettenförmiger Kolonieen (nach Laveran & Mesnil).

Im allgemeinen wurde es in anscheinend gesunden Tieren gefunden. Uebertragungsversuche wurden schon mehrfach in Angriff genommen, so von Vandyke, Carter, ferner Koch, dem es in Afrika gelang, Trypanosomen auf nicht infizierte Ratten zu übertragen. Rabinowitsch & Kempner führten mit Erfolg intraperitoneale Verimpfungen des mit

physiologischer Kochsalzlösung etwas verdünnten Trypanosomenblutes aus. Auch gelang es ihnen, Tiere aktiv und passiv zu immunisieren. Infiziert man weiße Ratten mit trypanosomenhaltigem Blut grauer Ratten, so machen sie eine Krankheit von mäßiger Dauer durch und sind gegen die folgenden Infektionen immun. Uebertragungen auf andere Tiere erwiesen sich als erfolglos. Die Uebertragung scheint durch blutsaugende Insekten, wie Flöhe und Läuse, zu erfolgen (? Wasielewski). Laveran & Mesnil gelang es, Rattentrypanosomen $1\frac{1}{2}$ Monate im Blute bei +5 bis 7° C im Eisschrank zu halten; setzt man ferner unter diesen Umständen dem Blute noch physiologische Kochsalzlösung hinzu, so tritt bei dieser Form eine charakteristische Agglomeration der einzelnen Tiere in Morgensternenform auf, wobei die Geißeln nach außen gerichtet sind (Fig. 46). Stassano, der auch Kopulationsstadien (?) beschrieben hatte,

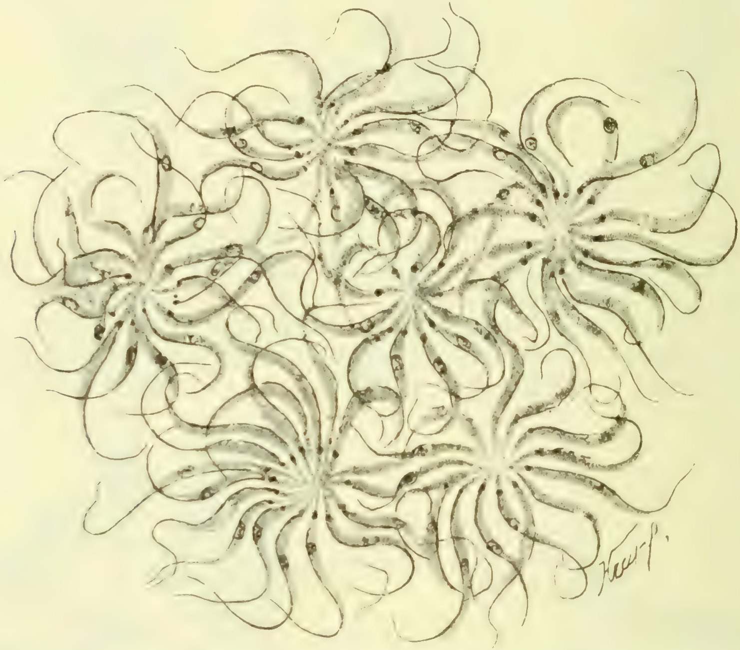


Fig. 46. Agglomeration von Trypanosoma lewisi Kent (nach Laveran & Mesnil).

beobachtete unter Umständen eine ähnliche Erscheinung, nur dass die Geißeln zentralwärts gerichtet waren. Serum anderer Tiere, z. B. der Hühner, Hunde, Hammel u. s. w. beeinflusst auch in der von Laveran & Mesnil beschriebenen Weise die Flagellaten, sofern es nur auch die Rattenblutkörperchen agglutiniert. Laveran & Mesnil konnten die Immunisierungsbeobachtungen von Kempner & Rabinowitsch bestätigen und waren außerdem in der Lage, festzustellen, dass das Blutserum immunisierter Tiere keine baktericide Kraft den Trypanosomen gegenüber besitzt, sondern sie nur agglutiniert, ohne sie zu immobilisieren. Injiziert man nach Laveran & Mesnil immunisierten Ratten intraperitoneal die Trypanosomen, so werden diese vielfach im beweglichen Zustande einzeln von den Phagocyten aufgenommen, um sodann nach Art der Spirillen verdaut zu werden. Auch verschwinden sie

nach einiger Zeit in dem intraperitonealen Exsudat der Meerschweinchen, die gegen sie immun sind, indem sie von den Makrophagen aufgenommen werden. — Der weiter nicht unterscheidbare Schmarotzer des Hamsters ist nicht auf die Ratte übertragbar und umgekehrt, es kam hier demnach zur Bildung von zwei physiologisch verschiedenartigen Rassen!

Litteratur.

CROOKSHANK, Journ. Roy. microsc. soc. ser. 2, vol. 6, 1886.
DANILEWSKY, Parasitologie comparée du Sang CHARKOFF, 1889.
DOFLEIN, Protozoën als Krankheitserreger, 1901.
KENT, Manual of Infusoria, 1882, p. 245.
LABBÉ, Bull. soc. zool. France, t. 16, 1891, p. 229.
LAVERAN, A., Des trypanosomes du rat. La semaine méd., Nr. 2, 1900.
LAVERAN, A. & F. MESNIL, Sur le mode de multiplication du trypanosome du rat. Compt. rend. soc. biol., p. 976—980, 17. Nov. 1900. — Dies., Sur la nat. centrosomique du corpuscule chromatique postérieur d. tryp. Ibid., p. 329—331, 23. März 1901. — Dies., De la longue conservation à la glacière des trypanosomes du rat et de l'agglomération de parasit. Ibid., t. 411, Nr. 29, p. 816—819, 1900. — Dies., Sur l'agglutination des trypanosomes du rat par divers serums. Ibid., Nr. 34, p. 939—943, 1900. — Dies., Recherches morpholog. et expériment. sur le Tryp. d. rats. Ann. Past., t. 15, p. 673, 1901.
METSCHNIKOFF, E., Immunität bei Infektionskrankheiten. Fischer, Jena 1902.
MITROPHANOW, Biol. Centralbl. Bd. 3, 1887.
RABINOWITSCH, L. & W. KEMPNER, Beitrag z. Kenntnis der Blutparasit. sp. der Rattentrypanosomen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, 1899, S. 251—294.
SENN, G., Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse u. s. w. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 1, 1902.
STASSANO, H., Contribution à l'étude du Trypanosome. Compt. rend. soc. biol., t. 53, 1901, p. 14—16.
WASIELEWSKI & SENN, Beiträge zur Kenntnis der Flagellaten des Rattenblutes. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 35, S. 444ff., 1900.

2. Trypanosoma brucei Plimmer u. Bradford.

Das Flagellat ist der vorhergenannten Form sehr ähnlich, nur ist die Zelle etwas breiter, und das Hinterende ist abgestumpft. Der undulierende Saum ist gleichfalls breit. Das Chromatin des Kernes löst sich manchmal staubförmig auf, eine Erscheinung, die vielleicht auf eine periodische Regulation der konstanten Relation der Protoplasma- und Kernmasse, die man bei Protozoën so häufig beobachten kann, zurückzuführen wäre (vgl. HERTWIGS Protozoënstudien); dicht vor der Geißelwurzel liegt nach einigen Angaben eine kontraktile Vakuole (?). Größe des Parasiten: 25—30 μ Länge samt der Geißel und 1,5—2,5 μ Breite. Nach ZIEMANN beträgt die Geißellänge $1/3$—$1/4$ der Körperlänge, die 16—18—20 μ, bei kleineren Tieren $11\frac{1}{2}$—14 μ zur Breite von 2 μ umfasst. Die Vermehrung erfolgt durch Längsteilung, bei der sich auch zuerst der Blepharoblast teilt. PLIMMER & BRADFORD nehmen noch eine Querteilung an, doch dürfte diese Annahme auf Irrtum beruhen. In der letzten Zeit hat MARTINI die Teilungsart genauer untersucht und konnte nur Längsteilungszustände nachweisen. Auch Konjugationsstadien haben die genannten Autoren beobachtet (allerdings nicht auf Grund von kontinuierlichen Untersuchungen), wobei sie eine Verschmelzung der von ihnen als Micronuclei gedeuteten Blepharoblasten wahrgenommen haben wollen. ZIEMANN giebt an, dass bei der Kopulation der eine Parasit sich mit dem hinteren Ende an das Vorderende des anderen anlegt. —

ZIEMANN fand stets einige Formen, die sich mit Farbstoffen stark blau färbten, und glaubt daher »weibliche« und »männliche« Organismen unterscheiden zu müssen. PLIMMER & BRADFORD vertreten die

Ansicht, dass der Parasit in »mehreren Formen« im Blute vorkommt, denn das Blut des Hundes ist zwei Tage »ehe erwachsene Trypanosomen im Blute gesehen werden können« schon ansteckungsfähig; die genannten Autoren beschreiben auch sog. Plasmodienformen, welche besonders im Blute milzlos gemachter Tiere vorkommen, während sie sonst gerade in der Milz anzutreffen sind. Im Gegensatz zum Trypanosoma lewisi erträgt Trypanosoma brucei nach Laveran & Mesnil die Unterkühlung sehr schlecht, höhere Temperaturen von 44—45° vernichten gleichfalls die Flagellaten. Die Agglutination gelingt besonders gut bei Mengen von gl. Teilen defibrinierten Ratten- oder Mäusebluts mit normalem Pferdeserum. Das Serum von gegen Trypanosoma lewisi immunisierten Tieren agglutiniert Trypanosoma brucei nicht. — Für die Untersuchung empfiehlt zunächst Plimmer & Bradford die Methode des hängenden Tropfens mit Paraffineinrahmung; die undulierende Membran kann gut durch einen Zusatz von Citronensäurenatron zu dem Blut, das in einen kleinen Tropfen einer 1proz. Gelatinelösung etwas eingedickt wurde, verdeutlicht werden. Sonst wird die übliche Deckglasausstrichmethode mit Romanowskis Färbung empfohlen. Schilling stellte zu diesem Zwecke das Methylenblau nach Ruges Vorschrift (Dtsch. med. Wochenschrift 1900 Nr. 28, 1proz. Lösung) her, filtrierte es nach 48 Stunden und setzte zwei Tropfen 1proz. Eosinlösung B. A. hinzu. Heidenhains Eisenhämatoxylin liefert bei diesen Tieren keine guten Resultate. An den Deckglasausstrichpräparaten werden manche Stadien aber etwas verzerrt und so scheint eine geeignete Massenkonservierung in der Tube mit nachfolgender Zentrifugierung hier gleichfalls am Platze zu sein. Laveran & Mesnil haben auch Vitalfärbungen mit Neutralrot,Methylenblau und Toloïdinblau vorgenommen.

Unsere Form wurde von Bruce (99) entdeckt und bei der Kuduantilope, Wildbeest, Buschbock, Büffel und Hyäne nachgewiesen. Koch beschäftigte sich zuerst mit Immunisierungsversuchen.

Trypanosoma brucei findet sich im Blut der Rinder, Büffel, Pferde, Esel, Kamele, Ziegen, Antilopen, Schweine, Hunde und Hyänen vor, sie ist demnach für viele Säugetiere pathogen, eine Ausnahme scheinen Schafe und afrikanische Ziegen zu bilden. Auch die wilden Tiere sind ihr gegenüber nicht immun, nur dass bei ihnen die Krankheit einen leichteren Verlauf nimmt. Menschen und Vögel (?) scheinen dagegen immun zu sein.

Der Parasit verursacht die sog. Nagana oder Tsetsefliegenseuche, die bis jetzt schon in den verschiedensten Gegenden Afrikas festgestellt wurde und besonders in Süd- sowie Südostafrika, ferner im Westen in Togo (Koch) in Deutsch- und Britisch-Ostafrika verbreitet ist. Im Zululande wird die Krankheit Nagana genannt, manche Autoren nennen sie auch Surra. Ziemann konnte konstatieren, dass der Küstenstrich ganz Oberguineas beziehungsweise dessen Hinterland verseucht sei. Nach Schilling nennen die Tschantschoreiter die Krankheit Dandala, in Mangu wird sie nach der Tsetsefliege pjudi (pjoli pjuli) genannt.

Die Symptome der Krankheit sind: Abmagerung, Schwellung der Testikel des Penis, der Fesselgelenke und das Auftreten einer strangartigen Schwellung, die zwischen den Vorderbeinen bis in die Mittelbauchgegend verläuft. Die Augen sind matt, oft mit eitrigem Schleim bedeckt und erblinden manchmal. Auffallend ist auch das Oedem des Präputiums; die Oedeme an Bauch und Beinen sind meist hart. Der Hämoglobingehalt des Blutes beträgt nach Schilling mit dem Goder-

schen Hämoglobinometer bestimmt 25—30%. Die Temperatur ist erhöht und beträgt 38,2—40,0°. Nach MARTINI ist die Milz der Sitz der Hauptzerstörung, auch vermehren sich diesem Autor zufolge die Parasiten vor dem Tode des Tieres sehr stark. Die Sektion ergab hochgradige Anämie, die Lunge ist sehr blutarm, unter der Pleura sind dunkelrote Fleckchen, die Milz ist vergrößert und schlaff, die Lymphdrüsen des Halses sind geschwellt, weich. — BRUCE fand beim Hunde 14 Tage nach der Einspritzung 140,000 Flagellaten in 1 ccm Blut, gleichzeitig sank die Zahl der roten Blutkörperchen in bedeutender Weise, so beim Pferd von $5^1/_2$ Millionen auf $2^1/_2$ Millionen pro Kubikcentimeter, bei einem anderen Tier von 4 Millionen auf 1600,000 im Kubikcentimeter.

Die Inkubationszeit beträgt bei natürlicher Infektion nicht mehr als 9 Tage; die Krankheitsdauer schwankt zwischen 43 Tagen bis 8 und mehr Monaten. Heilungen scheinen nach KOCH gar nicht oder nur selten zu erfolgen. Die Krankheit wird durch den Biss einer Fliege, der Tsetsefliege (Glossina morsitans Westw.), die mit unserem Wadenstecher Stomoxys calcitrans M. verwandt ist, übertragen — das Verbreitungs-

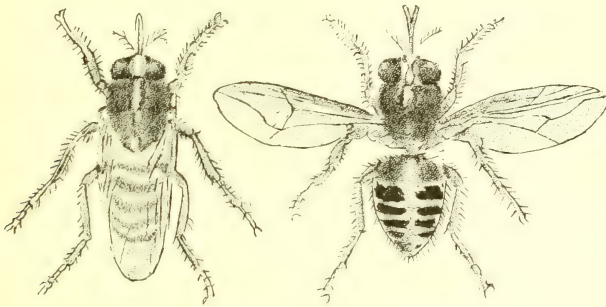


Fig. 47. Glossina morsitans Westw. die Tsetse-Fliege (n. LAVERAN & MESNIL).

gebiet der Krankheit fällt auch im allgemeinen mit dem Verbreitungsgebiet dieser Fliege zusammen. Diesen eigenartigen Zusammenhang haben schon seit alter Zeit die Tierzüchter sowie Reisende, die jene durchseuchten Landstriche bereist hatten, vermutet, den diesbezüglichen Beweis führte aber erst BRUCE, indem er mit Hilfe der Fliege Pferde, Esel, Rinder und Hunde infizierte. Nach SANDER soll als Ueberträger noch eine Stomoxysart wirksam sein und zwar soll sie besonders die Frühjahrserkrankungen verursachen, weil sie früher im Jahre fliegt als die Tsetsefliege. Auch LIVINGSTONE hatte schon früher auf andere Ueberträger als die Tsetsefliege hingewiesen. Dieser Auffassung trat aber kürzlich MARTINI entgegen. Nach SCHILLING kommen von der Gattung Glossina alle drei Arten in Togo vor und zwar Glossina longipalpis Wiedem. (syn. mit morsitans Westw.), Glossina tachinoides und tabaniformis. Die Fliegen treten in großer Menge in den Flussniederungen mit hohem Schilf auf und zeichnen sich durch besondere Blutgier aus, sie stechen sowohl bei Tag als auch in hellen schönen Vollmondnächten, nur bei völliger Dunkelheit ist das Vieh vor diesen Quälgeistern sicher. Die Krankheit wird durch das Insekt vom Wild auf die Haustiere übertragen. Die Infektiosität des Insekts hält 48 Stunden nach dem Biss an einem kranken Tiere an. BRUCE konnte die Flagellaten auch in

der Fliege selbst nachweisen, und verglich sie anfänglich mit dem Trypanosoma evansi, bis LINGARD auf den Irrtum aufmerksam gemacht hatte. 46 Stunden nach dem Bissakt fand BRUCE noch lebende Trypanosomen im Fliegenrüssel vor, wie man sie auch 118 Stunden hernach im Magen in dem dunklen Blutcoagulum nachweisen konnte. Bei Hunden und Pferden tritt nach dem Stiche keine wahrnehmbare Schwellung auf und demnach dürfte hier kein so giftiger »Speichel« wie bei den Moskitos produziert werden (SCHILLING). Der Rüssel der Fliege ist sehr fein und röhrenförmig. — Künstliche Uebertragungen nahmen LAVERAN & MESNIL vor, die bei Mäusen und Ratten 24 Stunden nach intraperitonealer, 36 bis 48 Stunden nach subkutaner Injektion Trypanosomen im Blute nachweisen konnten. Impfversuche hat ferner SCHILLING am Esel, Rind, an der Ziege, am Schwein und Hunde vorgenommen; hochempfindlich waren das Pferd und der Hund.

Nach LAVERAN & MESNIL sind für diese Trypanosomen alle Säugetiere empfänglich. Sechs Tage nach subkutaner Injektion von 10 ccm parasitenhaltigem Blut hatte ein Pferd die ersten nachweisbaren Trypanosomen im Blute und ging nach 36 Tagen ein. Gegen die ostafrikanische Tsetsekrankheit stellte SCHILLING folgendes Prinzip der Immunisierung fest: der Naganaparasit kann sich leicht anderen Wirten anpassen und diese Erscheinung wird zur Herabsetzung der Virulenz für die jeweilige Tierart benutzt. Für Passagen durch andere Tierarten werden vor allem Ratten und Hunde verwendet und der Parasit seiner für das Rind tödlichen Eigenschaften beraubt. Die diesbezüglichen Versuche sind noch nicht abgeschlossen.

SANDER unterscheidet zwei Typen der Tsetsekrankheit, a) einen stürmischen, meist tödlich verlaufenden, durch schwere Bauchödeme charakterisierten Typus und b) einen chronischen, an linsenförmigen Hautanschwellungen erkennbaren leichteren Typus; der Parasit der ersteren Form soll auch kleiner sein und ein glashelles Protoplasma besitzen. Nach LAVERAN & MESNIL 1902 ist der Erreger des Mal de caderas, der Kruppenkrankheit der Pferde im Centrum von Südamerika, den VOGES untersucht hatte, mit der Trypanosoma brucei identisch. — Im allgemeinen sind die Trypanosomenkrankheiten durch Anämie, remittierendes Fieber, Oedem und Parese charakterisiert.

Ihre verderbliche Wirkungen führen LAVERAN & MESNIL mit KANTHACK, DURHAM & BLANDFORD auf bestimmte noch nicht genau nachgewiesene toxische Substanzen zurück. Nach den neueren Untersuchungen von LAVERAN & MESNIL gelang es aber nicht, einen spezifischen Giftstoff zu isolieren. Auch in Kollodiumsäckchen eingeschlossene Trypanosomen, die in die Bauchhöhle von Meerschweinchen gebracht wurden, erzeugten keine Symptome von Giftwirkung. METSCHNIKOFF wies darauf hin, dass die beweglichen Tierchen zeitweilig die engen Gefäße verstopfen und vielleicht in diesem Sinne zum Teil auch schädlich sind (vgl. die Emboliepalques der Dourine).

Litteratur.

BRADFORD, J. R. & PLIMMER, H. G., The Trypanosome Brucei, the organism found in Nagana or Tsetse-Fly Disease T. Quart. Journ. microscop. science, vol. 45.

BRUCE, DAV., Tsetsefly-Disease or Nagana in Zululand. Preliminary Rep. Bennett and Davis, Durban 1894. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896, S. 955. — Ders., Further Report on the Tsetsefly disease etc., London 1897.

DOFLEIN, F., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1901.

KANTHACK, DURHAM & BLANDFORD, Ueber die Nagana oder die Tsetsefliegenkrankheit. Hygienische Rundschau, Bd. 8, 1898.

LAVERAN & MESNIL, F., Sur le mode de multiplication du Trypanosome du Nagana. Compt. rend. de la soc. de biol., p. 326—329, 23. März 1901. — Dies., Recherches morphologiques et experimentales sur le Trypanosome du Nagana. Annales de l'institut Pasteur, vol. 16, p. 1—55, 1902.
MARTINI, Ueber die Entwicklung des Tsetseparasiten in Säugethieren. Ztschr. f. Hyg. Bd. 42, S. 345, 1903.
SANDER, Dtsch. Kolonialkongr. 1902. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, 1902.
SCHILLING, Drei Berichte über die Surrakrankheit u. s. w. Centralbl. für Bakt., A. 1, Bd. 30, S. 545, Bd. 31, S. 452 u. Bd. 33, Nr. 3, S. 184, 1903. Ferner Deutsches Kolonialbl., 1902, Heft 13, 14, 15.
STUHLMANN, Notizen über die Tsetsefliege u. s. w. Ber. über Landw. und Forstwirtschaft in Deutsch-Ostafrika, Bd. 1, 1902, S. 137—153.
ZIEMANN, Tsetsekrankheit in Togo (Westafrika). Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 40.
ZIEMANN, Vorläuf. Bericht üb. d. Vorkommen d. Tsetsekrankheit i. K. Kamerun, Med. Wochenschrlft, 1903, Nr. 13.

3. Trypanosoma evansi Steel.

Unterscheidet sich von den Rattentrypanosomen zunächst durch eine bedeutendere Durchschnittsgröße, denn die Länge dieser Flagellaten beträgt 20—30 μ, die Breite 1—2 μ. Von dem Trypanosoma brucei kann man sie an dem zugespitzten Hinterende unterscheiden. Von vielen Autoren wird aber diese Form mit der Trypanosoma brucei identifiziert. Die Zelle scheint von einer dichteren Niederschlagsmembran umgeben zu sein, da absterbende Formen, sowie Individuen in trocken angefertigten Präparaten an dem einen Ende wie geballt erscheinen. Auch hier ist ein deutlicher Blepharoblast entwickelt. Ueber die Art der Vermehrung liegen bis jetzt keine eingehenden Untersuchungen vor. CROOKSHANK hat gewisse Bilder seiner Präparate als Verschmelzungsstadien gedeutet, ihm gelang es auch für diese Form die charakteristischen, oft beschriebenen Rosettenbildungen festzustellen. — STEEL untersuchte gleichfalls die genannte Form, fasste sie aber als eine riesige Spirochäte auf, dagegen gebührt EVANS das Verdienst, im Jahre 1880 genauer die morphologischen und biologischen Verhältnisse unserer Parasiten festgestellt zu haben.

Als Wirte von Tr. evansi sind zu betrachten: Pferde, Kamele, Elefanten, Büffel, auch sollen die Flagellaten auf Hunde und Affen übertragbar sein. Trypanosoma evansi gilt als der Erreger der Surrakrankheit, die besonders in Vorder- und Hinterindien, sowie in niederländisch Indien zur Beobachtung kam. PENNING konnte sie unter den Büffelherden in den Bezirken von Semarang und Rembang nachweisen. Klinisch legten die Tiere folgendes Verhalten an den Tag: Abmagerung, Temperaturschwankungen, schleimige Entzündung der Cornea und der Nasenschleimhaut, auch sind manchmal Hautausschläge in der Unterbauchgegend konstatierbar. Anatomisch ist die Vergrößerung der Leber auffallend, auch kommen Epikard- und Darmschleimhautblutungen vor. — Uebertragungen gelangen auf Kaninchen, Meerschweinchen, Hausratten, Mäuse, Hunde, Katzen und Affen. Den Parasiten kann man nur zur Zeit der Temperatursteigerung im Blute nachweisen. PENNING gelang es durch Fütterung mit der Leber eines infizierten Kaninchens einen Hund anzustecken; auf Grund dieses vorsichtig ausgeführten Experimentes fordert P. die Sanitätsorgane auf, streng darauf zu achten, dass das Fleisch surrakranker Tiere vernichtet wird. Die Art der Einwirkung der Flagellaten auf das Blut des Wirtes ist bis jetzt noch dunkel. EVANS verfocht anfänglich die Ansicht einer aktiven Zerstörung der Blutkörper von seiten der Flagellaten, doch dürfte sich bald eine solche Annahme als unhaltbar herausstellen. Der Ueberträger der Krankheit ist vermutlich auch hier eine Fliege. Von Interesse ist ferner die Erscheinung, dass

das Rindvieh der Infektion mit Trypanosoma brucei erliegt, während die durch Tryp. evansi erregte Krankheitserscheinung meist mit einer Heilung beendet wird. Es können aber hier auch Verschiedenheiten der Rindviehrassen im Spiele sein.

Litteratur.

Die Litteratur über diese Form ist schwer erhältlich, doch mögen hier wenigstens die Citate angegeben werden.

Crookshank, E., Flagellated Protozoa in the blood of diseased and apparently healthy animals. Journ. of the Royal micr. society, 1897.
Doflein, F., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1901.
Evans, Report published by the Penyab Government Military department, 1880.
Koch, R., Reisebericht über . . . Surrakrankheit. Berlin 1898.
Lingard, Report on Horse Surra, Bombay 1893, dann Further Report . . . 1894 u. 1895, dann Report on an outbreak of Surra, Bombay 1895/96.
Penning, C. A., Verdere Warnemingen bet. Surra in Ned. Indie. Veeartseniikundige Bladen vor Neederlandsch Indie. Batavia, Deel VIII, 1900.
Steel, J. A., An Investigation into an obscure and fatal disease among transport mules in Britisch Burma 1885.

Trypanosoma equiperdum Doflein
(Syn. T. Rougeti, Laveran & Mesnil).

Diese von Rouget 1896 entdeckte Form ist bis jetzt auch noch nicht völlig morphologisch genau untersucht. Das Hinterende des Flagellaten ist schnabelförmig, der Kern liegt am Vorderende, eine Geißelwurzel und undulierende Membran wird auch hier angegeben. Länge: 18—30 μ (ohne Geißel), Breite: 2—5 μ. Nach Buffard & Schneider wandert der Kern an die Geißelwurzel und es erfolgt eine Längsteilung, die sowohl am Vorder- als auch am Hinterende gleichzeitig einsetzt. Auch eine Art von Rosetten-

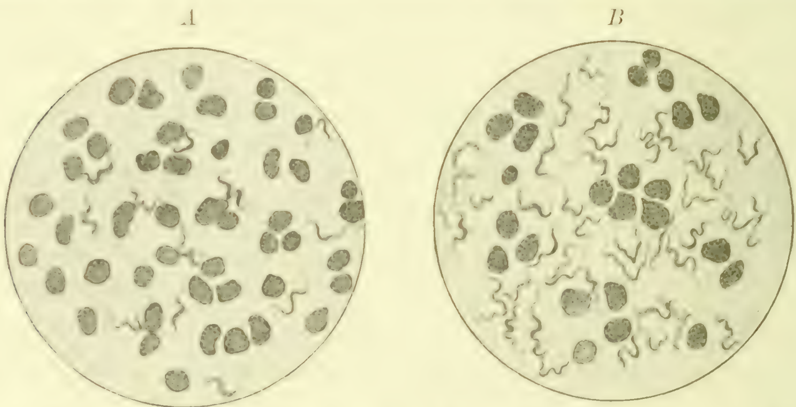


Fig. 48. Trypanosoma equiperdum. *A* nach 4 Tagen (Rattenblut), *B* nach 8 Tagen (nach Rouget aus Doflein).

bildung wurde beschrieben. Als Wirte dieses Parasiten gelten vor allem Pferde und Esel in Algier, Südfrankreich, Sumatra (De Does), Navarra und in den Pyrenäen, auch auf Kaninchen, Ratten, weiße Mäuse und Hunde ist dieser Parasit übertragbar. Trypanosoma equiperdum gilt als der Erreger der Beschälkrankheit oder »Dourine« der Equiden (maladie ducoït). Symptomatisch sind für die erwähnte Krankheit Flecken in der Haut (»plaques« nach 40—45 Tagen), Oedem des Penis, sowie Veränderung der Schleimhäute. Auch werden die Flagellaten in den

Exsudaten der Augen gefunden. Abgesehen von den weißen Mäusen, verschwindet bei den übrigen daraufhin untersuchten Tieren der Parasit zeitweilig aus dem Blute und man findet ihn besonders in der sehr angeschwollenen Milz. ROUGET, der den Organismus in dem Blute eines Pferdes aus dem Remontegestüt zu Constantine (Algier) fand, meinte, dass die Uebertragung des Parasiten durch den Coitus erfolge; eine Annahme, die NOCARD sodann bestätigen konnte. Die ersten Krankheitserscheinungen traten 8—15 Tage nach dem Coitus ein. Der Parasit vermehrt sich in dem Blute des künstlich infizierten Tieres derart rasch, dass schon im Blute der Ratte nach 8 Tagen mehr Trypanosomen als rote Blutkörperchen im mikroskopischen Gesichtsfeld nachweisbar sind. — NOCARD*) will mit BUFFARD & SCHNEIDER die Dourine mit der Surra und Nagana identifizieren, doch können gegen einen solchen Versuch, die beiden Flagellaten zusammenzuziehen, verschiedene Bedenken geltend gemacht werden, vor allem mag hier nur auf das beiderseitige morphologische Verhalten, sowie auf die Unmöglichkeit die Krankheit auf Wiederkäuer zu übertragen hingewiesen werden. Durch Ueberstehen der Krankheit erwerben die Tiere (vor allem Esel) eine relative Immunität.

ROUGET stellte den Versuch an, auch die Parasiten zu kultivieren, jedoch mit negativem Resultat. Kaltblüter sind für Uebertragungsversuche unempfindlich. Die Uebertragungsversuche auf Ratten müssen insofern mit Vorsicht aufgenommen werden, als von den Autoren nicht immer berücksichtigt wurde, dass die Ratten selbst eigene Trypanosomen besitzen. Nach ROUGET genügen 4 Tropfen parasitenhaltigen Blutes in den Konjunktivalsack der Mäuse, Kaninchen und Hunde, die sehr empfänglich sind, um die Krankheit zu erzeugen; Injektionen in den Verdauungskanal fielen dagegen stets negativ aus. Die Dauer der Krankheit der Mäuse, die fast immer einen tödlichen Ausgang nahm, betrug 11—15 Tage, beim Kaninchen 1—4 Monate; gleichzeitig machten sich bei Kaninchen und Hunden deutliche Störungen des Allgemeinbefindens bemerkbar, wie unregelmäßiges Fieber, starke Gewichtsabnahme, Dilatation der Gefäße mit nachfolgendem Oedem beziehungsweise Exsudat in die Leibeshöhle. Besonders angegriffen waren die Seh- und die Geschlechtsorgane; die ersteren erkrankten unter dem Bilde einer schleimig-eitrigen Conjunctivitis mit nachfolgender Erkrankung des Bulbus, die letzteren waren ödematös und zeigten eine Ulzeration der Schleimhäute. Beim Weibchen erfolgte oft Abort, dagegen enthielten die Föten keine Parasiten.

Durch fortgesetzte Passagen durch eine Tierart konnte NOCARD die Virulenz der Krankheitserreger für diese Tiere steigern, während wieder sonst empfänglichere Tiere sich ihm gegenüber refraktär verhielten. Auch künstliche Uebertragungsversuche auf Pferde (Wallache), Esel und Hunde wurden ausgeführt.

Litteratur.

BUFFARD & SCHNEIDER, La dourine et son parasite. La sem. méd., 1900, Nr. 34.
DOFLEIN, Die Protozoen als Parasiten u. s. w. 1901.
NOCARD, Bullet. Acad. méd., juillet 1900.
ROUGET, J., Contrib. à l'étude du trypan. de mamifères. Ann. Past., t. 101, 896, Nr. 12.
SENN, Der gegenwärt. Stand uns. Kenntn. u. s. w. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, 1902.
WEBER & NOCARD, Sur des notes de M. BUFFARD & SCHNEIDER concernant l'étude exp. de la dourine du cheval. Bull. de l'Acad. de méd., 1900, 31. juillet.

In der letzten Zeit untersuchte VOGES die im zentralen Südamerika häufige Pferdekrankheit — Mal de Caderas — des genaueren. Auch

*) Hat in der letzten Zeit seine Ansicht geändert.

hier wurde ein Trypanosoma als Krankheitserreger nachgewiesen. Der Körper des Trypanosoma, das im Blute des kranken Pferdes gefunden wurde, ist langgestreckt und 2—3mal so lang als der Durchmesser des roten Blutkörperchens. Neben dem Kern kommt hier gleichfalls ein Geißelkörper vor. Die zum Teil früher besprochenen Kultur- und Untersuchungsmethoden nach Danilewski und Ogata hatten keinen Erfolg, auch in hängenden Tropfen starben die Protozoën nach 10—15 Minuten ab, wobei das Protoplasma stark verklumpte. Voges hat ferner Teilungsstadien untersucht, sowie eigenartige Segmentierungszustände beschrieben. Neben den Pferden leiden besonders die Esel und Maultiere an dieser Krankheit. Voges nennt den Erreger der Mal de Caderas Trypanosoma equina*), und hält ihn mit keinem der bis jetzt beschriebenen Trypanosomen für identisch, am ähnlichsten soll er noch dem Rattentrypanosoma sein.

Bemerkenswert ist der Verlauf der Fieberanfälle bei dieser Krankheit. Die Temperatur steigt entweder am Abend, um gegen Morgen wiederum abzusinken oder sie steigt noch bis 40—41° C; am zweiten Tage wird erst die minimale Temperatur erreicht, dann steigt die Temperatur abermals und erreicht am 5. Tage wieder 40° C. Diese Erscheinung wiederholt sich mehrmals (2—8 mal).

Während dieses Fieber anhält, sind die Tiere sehr durstig und zeigen nach jedem Fieberanfall Hämaturie manchmal Hämoglobinurie. Später stellen sich begreiflicherweise starke Schwächezustände ein und damit tritt die Krankheit in das zweite Stadium, in dem die Tiere schlaff, matt sind und stark abmagern. Das Haar wird glanzlos und es tritt starke Herzschwäche ein. Die Sensibilität ist gering, der Gang schwankend. Vor dem Tode unterliegt die Temperatur starken Schwankungen.

Die Krankheit dauert 2—8 Wochen. Pathologisch-anatomischer Befund: in der Brusthöhle sind mehrere Liter serösen Exsudats, dasselbe gilt bezüglich des Herzbeutels; die Lymphdrüsen der Pleura sowie die Milz sind vergrößert, die Nieren fallen durch ihre Blässe auf.

Die Parasiten treten am 5.—6. Tage nach der Infektion im Blute auf, vermehren sich bis zur Akme des Fiebers und verschwinden bei der Temperatur von 40°. Auf dem Kulminationsstadium erreichen die Trypanosomen 10—25% der Menge der roten Blutkörper. In der zweiten Krankheitsperiode sind sie konstant im Blute anzutreffen. 24 Stunden nach dem Tode des Tieres degenerieren sie. Uebertragbar sind sie auf weiße und graue Mäuse, dann (etwas weniger) auf Ratten, Kaninchen, Hunde, Schafe, Ziegen, Meerschweinchen und Vögel. Nach subkutanen Impfungen sind vor allem die Lymphdrüsen geschwollen, nach intraperitonealer Impfung vermehren sich die Parasiten direkt im Peritoneum und gelangen durch die Lymphbahnen in das Blut. Nach Voges, dem wir all diese Angaben verdanken, wird die Krankheit durch einen saugenden Zwischenwirt, der aber noch nicht genau ermittelt ist, übertragen: in Betracht kommt Tabanus, Musca brava und sog. Polvorin- und Jejeneinsekten. Voges empfiehlt zur Verhütung der Krankheit: Halten der Tiere im Stalle statt im Kamp, Töten der kranken Tiere, Behandlung der eben erkrankten Tiere mit Acid. arsenicos., Chinin, Enterol, Methylenblau, salicylsauerem Natron, Terpentinöl, Kal. hypermang. — Zu diagnostischen Zwecken empfiehlt sich eine subkutane Impfung von Mäusen mit 2 ccm Pferdeblut, die Mäuse gehen nach 10 Tagen maximal zu Grunde.

---

*) Soll wohl equinum heißen.

Endlich wäre das

Trypanosoma theileri Laveran (1902)

zu erwähnen, das allein im Blute der Wiederkäuer vorkommt. Die Länge beträgt mit der Geißel 50 μ, die Breite 3—5 μ. Die Geißelwurzel ist rundlich, der Kern zentral, das Plasma mit vielen Körnchen durchsetzt, der undulierende Saum ist breit. Die Vermehrungsart ist unbekannt. Diese Form wurde von Theiler in Prätoria gefunden und ist nur auf Rinder übertragbar. Die Krankheitserscheinung wird zunächst durch Anämie mit oder ohne Fieber, seltener durch perniziöse Anämie mit rascher Zerstörung der roten Blutkörperchen charakterisiert. Auch kommt es hier zu einer Vergrößerung der Milz und zu subperikardialen Ekchymosen.

Litteratur.

Laveran, Sur un nouveau Trypanosome des Bovides. Compt. rend., t. 134, Nr. 9 p. 512—514, 3. Mars 1902.

Senn, Der gegenwärt. Stand uns. Kenntn. u. s. w. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, 1902.

Ueber Trypanosomen aus dem Blute des Menschen liegen auch einige Angaben vor. So fand Nepveu im Blute mehrerer Malariakranker langgestreckte, mit undulierender Membran, einer Geißel (einmal 2 Geißeln) und einem Kern ausgestattete trypanosomaähnliche Flagellaten. Einen ähnlichen Fund meldete Dutton aus dem Blut eines Europäers. Demgegenüber wurde eingewendet, dass vielleicht Verwechslungen mit dem Malariaparasiten vorliegen, da erstere Untersuchungen in Algier unter eigenartigen Bedingungen angestellt wurden. Nach neueren Untersuchungen von Dutton wurden im Blute eines Weißen, der mehrere Jahre in Westafrika lebte, sowie eines neugeborenen Kindes Trypanosomen nachgewiesen. Jüngst beobachtete Manson am Kongo unter Weißen häufig Trypanosomiasis, die Infektion soll durch den Stich von Agas monbata erfolgen.

Litteratur.

Boyce, Robert, R. Ross & Sherrington, Note on the discovery of the human tryp. Nat. 1725. Vol. 67, 20. Nov. 1902, sowie Journ. tropical med., 1. Sept. 1902.

Doflein, F., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1901.

Dutton, Preliminary note upon a tryp. occuring in the blood of man. Thompson Yales labor. report, t. 4, p. 455, 1902.

Laveran & Mesnil, Du mal. a tryp. leur répart. à la surf. du globe, Janus VII, 1902.

Manson, P., Tryp. o. the Congo. T. Brit. med. Journ., 1903, 28. March.

Nepveu, Compt. rend. soc. biol., Paris 1898 (10.), p. 1172.

Auch aus dem Blute der Fische wurden mehrere Trypanosomen beschrieben. So kommt im Blute der Solea vulgaris die lanzettliche, mit einer großen Geißelwurzel ausgestattete Trypanosoma soleae Laveran et Mesnil vor; im Blute des Hechtes wurde die Trypanosoma remaki Laveran et Mesnil konstatiert; sie kommt in zwei Formen und zwar in der Länge von 14—15 μ, dann in der Länge von 26—28 μ vor, der Körper ist besonders vorne zugespitzt, die Geißelwurzel liegt im Hinterende. Möglicherweise stellen die beiden Formen zwei Arten dar. Trypanosoma carassii wurde im Blute der Karausche, des Carassius vulgaris, festgestellt; sie besitzt eine ziemlich hohe undulierende Membran, der Körper ist an beiden Seiten gleichmäßig zugespitzt. Ihr ähnlich ist die Trypanosoma cobitis, die in Cobitis fossilis, dem Schlammpeitzger parasitiert; sie ist sehr lang, dünn mit beiderseits zugespitzten Körperenden und zeichnet sich durch eine lebhafte Bewegungs-

weise aus. Ueber die pathogene Bedeutung dieser Formen ist bis jetzt nichts Sicheres ermittelt worden. DOFLEIN beobachtete Trypanosomen im Blute der Schleien (Tinca vulgaris), die krank, sehr apathisch waren und in den betreffenden Weihern in großer Menge starben. DANILEWSKI hat außerdem in dem Blute von Cyprinus carpio, Tinca vulgaris, Cobitis fossilis, Cobitis barbatula, Perca fluviatilis u. a. bis jetzt wenig erforschte, ungenügend beschriebene Formen beobachtet. Schließlich soll hier die Gattung Trypanoplasma erwähnt werden, die vom morphologischem Standpunkt aus unser besonderes Interesse beansprucht. Die Geißeln gehen hier nicht von einem kleinen Blepharoblasten, sondern von einem großen eiförmigen Körper aus, der von LAVERAN & MESNIL als Zentrosom gedeutet wird. Die Art wurde im Scardinius erythrophthalmus festgestellt; der Körper ist zusammengedrückt, sichelförmig, das Vorderende im Verhältnis zum Hinterende spitzig.

Litteratur.

DANILEWSKI, Biologisches Centralblatt, Bd. 5, 1886. — Ders., Parasitologie comparée du sang., Charkow 1889.

DOFLEIN, Die Protozoën als Parasiten und Krankheitserreger, 1901.

LAVERAN & MESNIL, Sur la structure du Trypanosome des grenouilles et sur extension du genre Trypanosoma Gruby. Compt. rend. soc. biol., p. 678—680, 23. juin 1901.

MITROPHANOW, Biologisches Centralblatt, Bd. 3, 1884, S. 35.

SENN, Der gegenwärtige Stand u. s. w. Archiv f. Protistenkunde, Bd. 1.

Vor allem sei auf die folgende jüngste Publikation, wo die Litteratur über diesen Gegenstand eingehender besprochen und Angaben über Längsteilung und Verdoppelung der Geißelwurzel gemacht werden, hingewiesen:

LAVERAN & MESNIL, Des Trypanosomes des Poissons. Archiv für Protistenkunde, Bd. 1, 1902.

II. Ordnung Polymastigina.

Die Vertreter dieser Ordnung sind durch eine größere Zahl von an verschiedenen Stellen des Zellleibes eingepflanzten Geißeln charakterisiert. Die parasitischen Formen, die hier zunächst in Betracht kommen, sind auf 2 Familien, auf die Familie der Tetramitidae (Körper mit 3—4 Geißeln, die vorne entspringen) und auf die der Polymastigidae, die 4—6 Geißeln am Vorderende und am Hinterende 2 Geißeln oder 1—3 Lappen besitzen, verteilt. Die Formen sind fast durchweg klein.

I. Familie Tetramitidae.

Costia necatrix (HENNEGUY).

Die Form dieses 10—20 μ langen und 5—10 μ breiten von HENNEGUY 1884 entdeckten Flagellaten ist ungefähr oval, dorsoventral abgeflacht, auf der Bauchseite ist sie mit einer beträchtlich großen Grube ausgestattet, die im Ruhezustand rinnenartig zusammengelegt ist und dann nur die 3 Geißeln (HENNEGUY), von denen eine sehr lang ist, freilässt. Hinter der Grube liegt der bläschenförmige Kern und noch weiter zurück die kontraktile Vakuole. Die Vermehrung erfolgt nach HENNEGUY durch Querteilung (?), doch wurde daneben auch eine Längsteilung beobachtet. Dieser Parasit kommt auf der Haut der Fische wie des Karpfen, der Regenbogenforelle, der Schleie und einiger Aquariumfische vor. Er sitzt mit seinem Vorderende auf eine bis jetzt nicht näher festgestellte Art und Weise festgesogen den Epithelzellen sehr innig an, und schwimmt

nur auf heftige mechanische Reize, um seine Achse rotierend, frei herum, geht aber dann bald zu Grunde.

Auf der Haut der Fische erscheinen trübe Flecken, die bisweilen eine große Ausdehnung erhalten. Durch die oft in enormer Zahl auftretenden Parasiten werden die Oberhautzellen stark gereizt und sondern viel Schleim ab. Die große Zahl der Parasiten und die Schleimabsonderungen bedingen die Hauttrübung der Fische. Jungfische sterben oft schon nach 2 Tagen ab, erwachsene Tiere bleiben wochenlang noch am Leben. Die Krankheit ruft besonders in Fischzuchtanstalten große Verheerungen hervor und es treten, sobald der Wasserwechsel in den Becken gering ist, ganze Epidemieen auf. Nach HENNEGUY soll man die Fische in mit Wasserpflanzen besetzte, stark durchströmte Aquarien setzen, damit sie die Parasiten abzustreifen in der Lage sind (?). HOFER

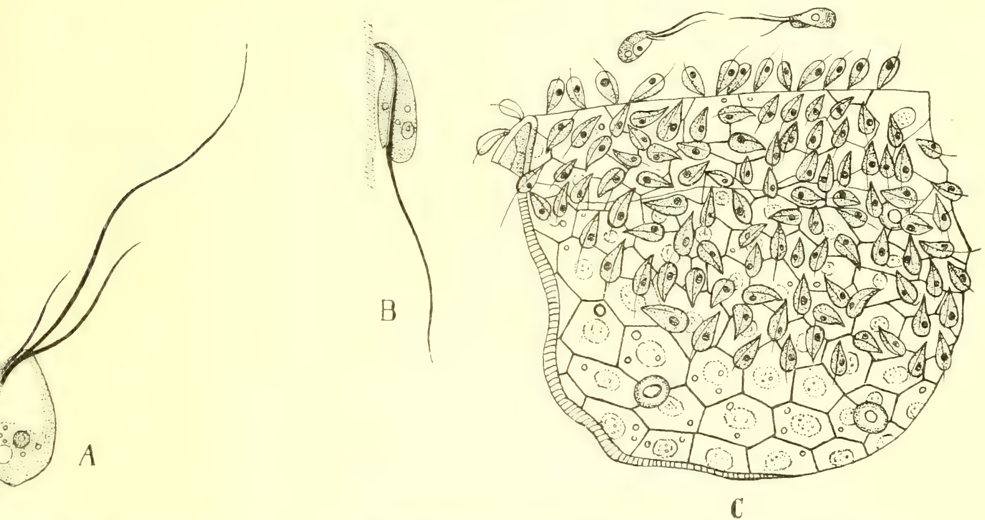


Fig. 49. Costia necatrix. *A* Eier von der Fläche, *B* von der Seite, *C* ein Hautstück von einem Fisch mit ansitzenden Kostien (nach HENNEGUY aus DOFLEIN).

empfiehlt rasche Entfernung der Fische aus den Aquarien und Brutteichen, dabei entsteht aber die Frage, ob sich die Parasiten nicht encystieren und am Boden in diesem Zustande sich ansammeln, um neue Infektionen hervorzurufen.

Von NITSCHE & WELTNER wurde eine kleinere Form als Tetramitus nitschei beschrieben; er besitzt im Gegensatz zu der oben geschilderten Form 4 Geißeln, keine Längsfurchen am Körper und ist 0,0136 mm lang, 0,051 breit. Die Geißel kann man bis auf den Kern verfolgen. Dieser Flagellat schwimmt auch frei im Wasser herum. Die Haut der befallenen Fische ist mit einem weißlichen Belag versehen, an den Schuppen und Flossen finden sich blutige Stellen, und die Fresslust der Fische ist stark herabgesetzt. Die beiden Autoren empfehlen ein häufiges Baden der Fische im reinen Wasser (etwa alle 10 Minuten im abgestandenen Wasser).

Nach neuesten noch unpublizierten Untersuchungen von MOROFF, welche im Archiv für Protistenkunde veröffentlicht werden sollen, handelt es sich nur um eine Form, welche bisher ungenau beschrieben

wurde. Es sind stets 4 Geißeln vorhanden, von denen die beiden langen die Bewegung vermitteln und das Tier an der Haut der Fische festhalten. Die beiden kürzeren dienen hauptsächlich zum Einstrudeln der Nahrung. Das Tier bewegt sich etwas taumelnd, wobei die Geißeln *F* nach hinten gewendet sind; die Bewegungsrichtung ist schief zur Längsachse des Tieres. Die morphologischen Einzelheiten müssen im Original eingesehen werden.

Die Teilung geht im freien Zustande vor sich, unter dem Bilde einer Querteilung, wird aber von Moroff als Längsteilung aufgefasst. Die

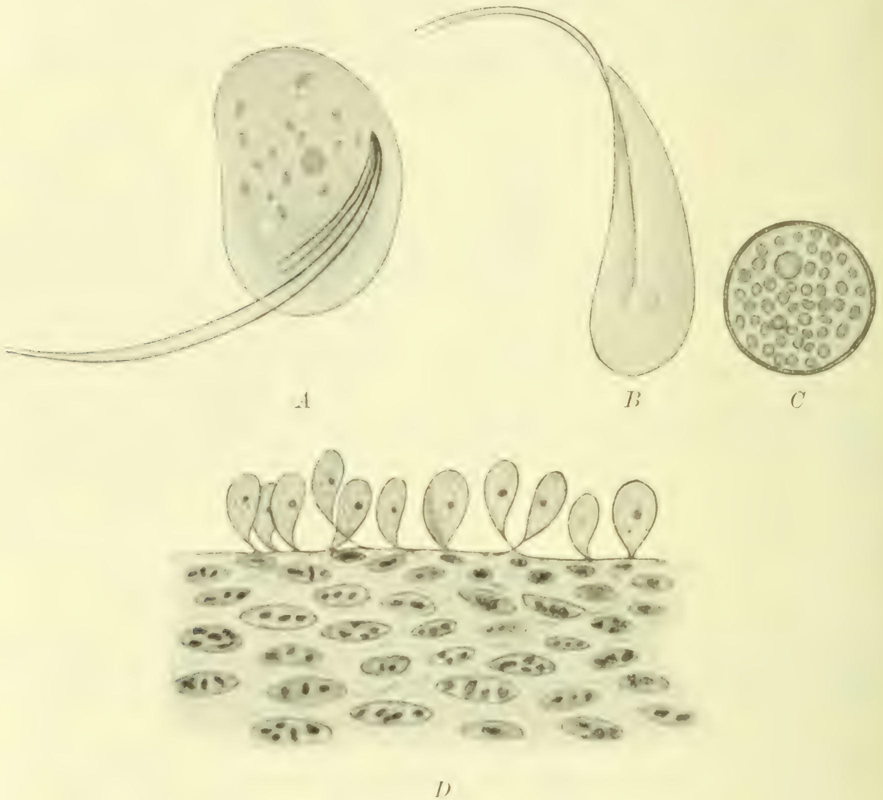


Fig. 49a. Costia nutrix.
A von der Fläche, *B* von der Seite, *C* Cyste, *D* Schnitt durch die Haut einer Forelle mit anhängenden Parasiten (nach Moroff).

Kernteilung erinnert sehr an diejenige von Entosiphon (s. Fig. 8). Das Tier bildet eine sehr kleine Cyste, sowohl auf der Haut des Wirtes als auch am Boden des Fischwassers.

Weitere Einzelheiten wird die definitive Publikation seinerzeit bringen, doch sei hier hervorgehoben, dass Moroff durch wiederholtes kurzes Bad in 5proz. Salzlösung Heilung herbeiführte.

Litteratur.

Doflein, F., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1901.
Hofer, B., III. Die Krankh. uns. Fische. Allg. Fischerei-Ztg., Bd. 24, S. 493, 1901.

Henneguy, L. F., Note sur un Infusoire flagellé ectoparasite de la Truite. Arch. zool. exp., t. 27, 2, 1884, p. 403—411.
Leclerq, Bull. soc. belg. d. microscop., vol. 16, 1890.
Nitsche, P. & Weltner, Ueber einen neuen Hautparasiten (Tetramitus Nitschei) an Goldfischen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, 1894, S. 25.

Trichomonas vaginalis Donné.

Der Körper dieses 1837 von Donné entdeckten mit den Lophomonaden verwandten Flagellaten ist im allgemeinen birn- oder mandelförmig, in den meisten Fällen jedoch sehr veränderlich, zuweilen sogar amöboïd, das Hinterende läuft in eine Art von Spitze aus, die selbst amöboïd einziehbar ist und nicht selten wellig gebogen erscheint. Die Zahlenangaben bezüglich der Größe des Tieres schwanken etwas: Marchand giebt für die Länge 0,012—0,03 mm und für die Breite 0,010—0,015 mm an; Miura 0,017—0,022, Breite 0,012, Geißellänge 0,010, Schwanzlänge 0,006; Dock 15—20 μ Länge, 8—15 μ Breite; in den Handbüchern wird sonst 0,015—0,025 Länge und 0,007 bis 0,012 mm Breite angegeben. Das Protoplasma besitzt einen grünlichen Schimmer und ist meist von sehr zarten



Fig. 50. Trichomonas vaginalis (nach Künstler).

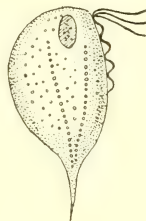


Fig. 51. Trichomonas vag. (nach Blochmann aus Doflein).

Microgranula durchsetzt. Am Vorderende geben manche Autoren 4, andere nur 3 Geißeln an, doch dürfte die letztere Angabe die richtigere sein. Sie scheinen von einer basalkörperartigen Verdichtung zu entspringen und mit dem vorderen Kerne durch ein rhizoplastartiges Gebilde in einer gewissen Beziehung zu stehen. Die Geißeln pflegen basalwärts zu verkleben; nach Marchand sollen sie zugespitzt sein, während sonst die Geißeln der Flagellaten stumpf endigen. Der Kern ist länglichrund und nach einem etwas abgeänderten undeutlichen Typus der bläschenförmigen Kerne gebaut, manchmal ist er durch dichte Körnchen ganz erfüllt. Von der Insertionsstelle der Geißeln verläuft noch eine mit einem speziellen Basalkorn ausgestattete undulierende Membran, die nach Künstler eine Art von Längsrippe besitzen soll. Grassi beschreibt außerdem im Inneren des Zellleibes eine Art von Stäbchen (wie bei Trichomastix und Lophomonas), das möglicherweise mit der Kernmembran in Zusammenhang steht und eine Art »von Skelettorgan« darstellt, auch Marchand giebt an, dass der Kern nach Essigsäurezusatz mit einer nun deutlicheren »Linie« in Zusammenhang zu stehen scheint, die bis zum Schwanzende verläuft, aber nicht eine Insertionsleiste der undulierenden Membran ist. Blochmann beschreibt außerdem noch 2 Körnchenreihen, die in der Nähe des Kernes beginnen und nach hinten konvergieren. Kontraktile

Vakuolen fehlen. KÜNSTLER beobachtete eine deutliche Mundöffnung, welche sich in ein Schlundrohr von rauhem Aussehen und beträchtlicher Länge fortsetzt. MARCHAND konnte sich von der Anwesenheit einer Mundöffnung nicht überzeugen. Mit Neutralrot kann man die Nahrungsvakuolen auf ihren verschiedenen Verdauungsstadien nachweisen. MARCHAND beschrieb auch in Nahrungsvakuolen schwebende Körnchen — die meisten Autoren sagen aber über die Art der Ernährung nichts aus. Nach DOCK vollzieht sich die Bewegung auf dreifache Weise: Gleitbewegung, Kontraktion der Leibessubstanz oder Pseudopodienbildung. Teilungszustände hat MARCHAND beobachtet. Trichomonas vaginalis kommt im sauer reagierenden Vaginalschleim der Frauen vor und zwar sowohl bei menstruierenden als nichtmenstruierenden Frauen, bei Schwangeren, ja kleinen Mädchen vor. Beim Eintritt der Menstruation als auch nach der Injektion von alkalischen Flüssigkeiten verschwinden die Parasiten, ebenso bei Temperaturen unter + 15° C. Nach KÖLLIKER & SCANZONI kommt dieser Flagellat bei der größten Hälfte der untersuchten Frauen vor; HAUSMANN beobachtete bei einer anderen Untersuchung ihn unter 200 Schwangeren 37mal, unter 100 Frauen 40mal.

Auch bei Männern wurde Tr. vaginalis gefunden. MIURA berichtet von einem Manne, der an Bronchitis diffusa catarrhalis litt und eine bemerkenswerte Druckempfindlichkeit in der linken Nierengegend besaß; in dem immer saueren Harn, der nach der VOGELschen Skala zwischen hellgelb und gelbbraun verfärbt war, fand der genannte Autor zahlreiche Tr., deren Sitz die Urethra war; da die Frau des Patienten auch Trichomonaden besaß, so ist die Art der Uebertragung recht naheliegend. Einen ähnlichen Fall beschreibt G. DOCK (Harnbeschwerden, zeitweise Hämaturie). Schließlich hat MARCHAND am genauesten aus dem schmutzigrötlichen Harn eines Mannes die Trichomonas vaginalis beschrieben. Die Infektion scheint bei einer Erkrankung der Urethra des Mannes beim Coitus erfolgt zu sein. Der Infektionsmodus der Frauen ist unbekannt, Uebertragungsversuche auf andere Säugetiere und Hunde, die BLOCHMANN und DOCK angestellt haben, schlugen ebenso wie Züchtungsversuche fehl.

Litteratur.

BAATZ, P., Trich. vag. in der weibl. Harnblase. Monatsber. für Urologie, Bd. 3, 1902, Heft 8.

BLOCHMANN, F., Bemerk. üb. einige Flagellat. Ztschr. f. wiss. Zoologie, Bd. 40, 1884, S. 42, T. 2.

DOCK, G., Fl. prot. in the freshly passed urine of a man P. n. The med. News, 1894. — Ders., Trich. a. a. parasit. of man. Amer. Journ. of the med. sc., 1896.

DONNÉ, Rech. sur la nature d. mucus. Paris 1837.

HAUSMANN, Die Parasit. d. weibl. Geschlechtsorg. Berlin 1870.

HENNIG, D. Katarrh d. inneren weibl. Sexualorgane, 1870. S. 60.

KÜNSTLER, Trichom. vaginalis. Journ. de micrograph., t. 8, 1884. — Ders., Rech. sur les infus. parasit. Compt. rend., t. 97, 1883, p. 755.

MARCHAND, Ueber das Vorkommen d. Trichomonas im Harne d. Mannes. Centralblatt f. Bakt., Bd. 19/20, S. 709, 1894.

MIURA, Trich. vag. im frischgel. Urin eines Mannes. Ebd., Bd. 16, 1894, S. 67.

SCANZONI, T., Beitr. z. Geburtsk., Bd. 2, 1855.

SCANZONI & A. KÖLLIKER, Quelqu. rem. sur le Trichom. vag. Compt. rend. Ac. soc. Paris, t. 40, 1868.

Trichomonas hominis (DAVAINE).

Diese Form wurde früher von MARCHAND und JUNKER Cercomonas intestinalis genannt, erst LEUCKART hat ihre Zugehörigkeit zur Gattung Trichomonas erkannt und nannte sie Tr. intestinalis. GRASSI fand sie

später in zahlreichen Fällen in Norditalien und nannte sie zunächst Monocercomonas und Cimaenomonas, erst später bezeichnete er sie als Trichomonas hominis. In letzterer Zeit rechnen sie manche Autoren (JANOWSKI, BRAUN) zu der Trichomonas vaginalis; ihre Gestalt ist jedoch birnförmiger als die der Trichomonas vaginalis, auch ist der Schwanzanhang meistens etwas länger (?). Sie misst etwa 4—15 (Maximum) μ in der Länge und 3—4 μ in der Breite. STRÜBE giebt ihre Länge mit 8—14 μ, SCHÜRMAYER mit 12—14 μ und die Breite mit 4—5 μ an. Besonders das Vorderende ist amöboïder Bewegungen fähig. Die Geißeln sind basalwärts meistens verklebt und scheinen durch eine rhizoplastartige Struktur mit dem Kern im Zusammenhange zu stehen. Im Plasma kann man ab und zu mit Mikrokokken angefüllte kleine Nahrungsvakuolen auf verschiedenen Verdauungsstadien wahrnehmen. KRUSE und PASQUALE beschrieben Haufen von Trichomonaden, die sie als Schwarmbildungsstadien beschreiben (Agglutination?). Ueber Kopulationsformen berichtet SCHAUDINN. Trichomonas hominis lebt parasitisch in allen Darmabschnitten; auch in der Mundhöhle, sowie in kariösen Zähnen, im Oesophagus und Magen (HENSEN, STRUBE, ZABEL, COHNHEIM) u. s. w. wurde sie konstatiert. RAPPIN beobachtete sie in der Mundhöhle eines Typhuskranken und eines Gesunden. Doch lebt der Flagellat nur im alkalischen Darminhalt und stirbt meistens (Ausnahmen bei 55° C) bei 46° C ab. Das Erscheinen der Trichomonas wird vielfach zu Krankheiten mit akuten Diarrhöerscheinungen in Beziehung gebracht, doch ist eine derartige Annahme einer Flagellatendiarrhöe bis jetzt nicht bewiesen.

Ich fand eine völlig analoge Form in allen Darmabschnitten eines Cynocephalus Babuin, der 8 Tage lang an akuter Diarrhöe litt. Die Art scheint ziemlich verbreitet und gemein zu sein (Füchse, Mäuse, Ratten, Eidechsen), obzwar bis jetzt nur wenige Fundorte gemeldet wurden. SCHÜRMAYER beschreibt auch für diese Form eine Cystenbildung und Kopulation, doch sind die Angaben viel zu kurz abgefasst, als dass man sich über diese wichtigen Vorgänge irgend eine Vorstellung zu bilden in der Lage wäre. Genauer sind die diesbezüglichen Angaben von SCHAUDINN. Die Flagellaten werden amöboïd, bilden eine mit einem Reservekörper ausgestattete Cyste, ihr Kern teilt sich zweimal (Reduktion) und verschmilzt mit dem reduzierten Teil. A. EPSTEIN beobachtete im Prager Kinderspital in den Diarrhöe-Faeces von Kindern, die er durch Einführung einer Hohlsonde in den Darm und Aufsaugen der abfließenden Inhaltsmassen gewonnen hat, 2 geißelige Trichomonaden von 0,006—0,024 mm Größe. Nach der Angabe des Autors reagierten die Stühle teils sauer, teils alkalisch; bemerkenswerterweise erkrankten damals alle 6 in einem Zimmer liegenden Kinder an Diarrhöe und bei allen wurden in den bräunlichen, dünnflüssigen Stühlen Trichomonaden konstatiert. MAY fand im Kolon bei einem an Magenkarzinom leidenden Patienten Trichomonaden, die 4 Geißeln besitzen sollten und sich von Kokken, sowie von Bazillen ernährten. Auch STRUBE stellte im Mageninhalt bei Carcinoma cardiae Trichomonas hominis fest und meint, dass die jauchige Zersetzung des Magenkarzinoms die Ansiedlung des Parasiten erleichtere, der, weil er im Darminhalt nicht gefunden wurde, in diesem Falle primär im Magen lokalisiert zu sein scheint.

Schließlich wurde eine ganz ähnliche Trichomonasform als Trichomonas pulmonalis beschrieben und zwar von ARTAULT 1898 und

A. Schmidt 1895, der sie in den übelriechenden sogenannten Dittrichschen Pfröpfen bei Aspirationspneumonie und Lungengangrän, sowie bei Bronchiekstasie fand und von der der letztere Autor selbst die Möglichkeit einer Identifizierung mit T. vaginalis zugiebt.

Auch Wieting beschreibt in den lobulär pneumonischen Herden aus beiden Lungen eines Schweines auf Grund von Ausstrichpräparaten 16 bis 20 μ lange, 5—6 μ breite, mit 2—4 Geißeln ausgestattete Trichomonaden. Der Vollständigkeit wegen möge erwähnt werden, dass Steinberg in der Mundhöhle 3 Trichomonasarten und zwar Trichomonas elongata, Trichomonas caudata und Trichomonas flagellata gefunden hat (Kiewer Zeitschrift f. neuere Med. 1862). Rücksichtlich der letzteren Angaben wäre die Annahme nicht so unberechtigt, dass die Flagellaten wohl im encystierten Zustande durch die Luft in die Mundhöhle, Lunge, ja vielleicht auch in den Darm gelangen, obzwar Epsteins Untersuchungen auch auf das Trinkwasser als den Vermittler und Ueberträger des Parasiten deuten könnten.

Litteratur.

Artault, S., Flore et faune d. Cav. pulm. Arch. d. parasit., t. 1, 1898, p. 217.

Cohnheim, N. Inf. im Magen. Med. Wochenschrift, 29. Jahrg., 1903, Nr. 12 ff.

Cunningham. On t. dev. of cert. microsc. org. occurr. in the intestinal canal. Quart. journ. of micr. scienc., vol. 21, 1880.

Davaine, C., Sur les anim. infus. trouv. dans les selles d. malad. atteints du choléra et d'autr. malad. Compt. rend. soc. biol., t. 1, 1854, p. 129.

Epstein, A., Beobacht. über Monocercomonas hominis Grassi u. Amoeba coli Lösch. Prag. med. Wochenschr., 1893.

Grassi, B. A., Int. ad alc. protoz. entoparasit. Atti soc. ital. sc. nat. Milano, vol. 24, 1882 e Arch. ital. de biolog., vol. 2, 1882, p. 402, vol. 3, 1883, p. 23.

Janowski, W., Flagell. in d. menschl. Faeces. Z. f. klin. Med., Bd. 30, 1887, S. 442.

Junker, Ueber das Vork. d. Cercomonas intestinalis im Digest. d. Menschen. Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med., 1878.

Marchand, Ein Fall von Infus. im Typhusstuhl. Virchows Archiv f. pat. Anat., Bd. 64, 1875.

May, Ueber Cercomonas coli hom. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 49, 1891.

Prowazek, Notiz über Trichomonas hominis (Dav.). Archiv f. Protistenkunde, Bd. 1, 1902.

Rappin, G., Contribut. à l'étude des bact. de la bouche à l'état norm. et dans la fièvre typhoide. Thèse, Paris 1881.

Roos, E., Ueber Infusorien-Diarrhoe. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 51, 1893, S. 505.

Schmidt, A., Ueber parasit. Protozoën (Trich. pulmonalis) im Auswurf. Münchner med. Wochenschr., 1895, S. 51.

Schürmayer, Ueber das Vorkommen von Flagellaten im Darmkanal d. Menschen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 1895, S. 324.

Strube, G., Trichomonas hominis im Mageninh. bei Carcinoma cardiae. Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 32, S. 708—9.

Wieting, Ueber Flagellaten (Trich.) in der Lunge eines Schweines bei lobulärer Pneumonie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897, S. 721.

Lamblia intestinalis (Lambl) 1859.

Syn. Cercomonas intestinalis Lambl 1859.
Hexamitus duodenalis Davaine 1875.
Dimorphus muris Grassi 1879.
Megastoma entericum Grassi 1881.
Megastoma intestinale R. Blanchard 1886.

Die Gestalt dieses von Lambl 1859 entdeckten Flagellaten ist rübenförmig bilateral symmetrisch. Die Länge beträgt 10—21 μ, die Breite 5—12 μ, die Geißeln sind 9—14 μ lang. Charakteristisch ist eine Art

von vorderer Sauggrube, deren Ränder sich etwas frei erheben und kontraktil zu sein scheinen; sie dürfte wohl als ein Haftorgan funktionieren. Das Tier besitzt im ganzen 8 Geißeln und zwar 1 Paar Vordergeißeln, 2 Paar Seiten- und Mittelgeißeln und 1 Paar Schwanzgeißeln. Die Vordergeißeln setzen sich nach den neueren Untersuchungen von METZNER als zwei dickere granulierte Stränge auf den Zellleib entlang dem vorderen Peristomrande fort, sinken in die Tiefe des Plasmas und ihre Fortsetzungen kreuzen sich als zwei matte Stränge in der Mitte des Körpers. Am besten lässt sich die Endigungsweise der Mittelgeißeln ermitteln, die in der Mitte einer Lücke des Peristomrandes mit zwei deutlichen Knöpfchen oder Kurzstäbchen endigen. Die Seitengeißeln laufen innerhalb des Protoplasmas an der inneren Begrenzung einer ventralen, dreieckigen Fläche hin und endigen auch mit zwei länglichen Knöpfchen. Die Schwanzgeißeln inserieren mit 2 Körnchen an dem Schwanzende, das zuweilen gabelig geteilt ist. Sie zeigen ferner Beziehungen zu der sogenannten »Längsrippe«, die BÜTSCHLI und die übrigen Autoren für Megastoma schon beschrieben haben und die von der

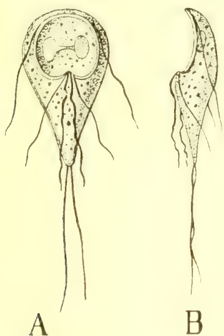


Fig. 52. Lamblia intestinalis nach SCHEWIAKOFF.



Fig. 53. Lamblia intestinalis nach METZNER.

Schwanzspitze auf der Bauchseite bis zu dem Hinterrande des Peristoms verläuft und knöpfchenartig dortselbst endigt; vor ihr liegen die Knöpfchen der Mittelgeißel, mit denen sie auch in Zusammenhang zu stehen scheint.

Die Längsrippe besitzt eine zarte fibrilläre Struktur, die selbst noch aus Körnchen oder feinsten Kurzstäbchen zu bestehen scheint. Im Leben führen die Vordergeißeln von der Stelle an, wo sie den Leibeskontour überschneiden, freie Bewegungen aus; die Schwanzgeißeln bewegen sich nur schwach, während die Seiten- vor allem aber die Mittelgeißeln völlig frei beweglich und die letzteren sogar meistens in heftigen Bewegungen begriffen sind.

Das Hinterende des Zellleibes läuft in ein 2—$2\frac{1}{2}$ μ langes, leicht bewegliches, abgeflachtes Schwanzende aus, das die beiden Schwanzgeißeln an seiner Spitze trägt. Der im vorderen Teil unter der Aushöhlung liegende Kern ist hantelförmig (?), seine beiden Kernhälften sind meist oval; häufig sind die Kerne einseitig in Mondsichelform intensiver tingiert und enthalten zwei runde oder elliptische Binnenkörper. Die beiden Kernhälften sind durch eine Art von Brücke verbunden, gegen

die besondere Strangsysteme von den mit Basalkörpern versehenen Geißeln zu verlaufen scheinen; jene Systeme wären nach Metzner gleichsam als Leitungsbahnen zu deuten, während als Motoren der Geißeln die genannten Endknöpfchen und -stäbchen als Basalkörper aufzufassen wären. Das Protoplasma ist dicht, hyalin, der Zellleib besitzt eine Art von äußerer Pellicula. Kontraktile Vakuole und eigenes Cytostom fehlen. Geschlechtliche Prozesse, sowie Teilungsstadien sind bis jetzt nicht genau beobachtet worden, dafür wurden mehrfach Cystenzustände untersucht, so von Emminghaus, Grassi, Perroncito und Moritz & Hölzl, die beiden letzteren beobachteten in den Cysten, die nach Perroncito im Dickdarm gebildet werden und von einer »chitinoïden« Cystenmembran umgeben sind, 4 Kerne, eine Erscheinung, die auf ein besonderes Entwicklungsstadium hindeuten würde. Schaudinn hat in der letzten Zeit Encystierung und Kopulation mit komplizierten Kernveränderungen untersucht. Die Cysten sind 10 μ lang, 7 μ breit. Die Lamblia intestinalis bewohnt den vorderen Teil des Dünndarmes verschiedener Musarten in Italien, ferner den Dünndarm von Arvicola arvensis, Haushund, Katze, Schaf und Kaninchen, außerdem wurde sie in Deutschland, Italien, Russland, sowie Schweden auch beim Menschen gefunden.



Fig. 54. Darmepithelzellen mit ansitzenden Lamblien. (nach Grassi & Schewiakoff aus Doflein).

Die Infektion erfolgt durch Aufnahme der Cysten, mit denen die vegetabilischen Nahrungsmittel verunreinigt waren. Grassi hat sich durch den Genuss eines derartigen Cystenmaterials selbst infiziert. Die Tierchen sind mit ihrer saugnapfartigen Aushöhlung an die Zellen des Duodenums und Jejunums festgesogen und nur in einigen Ausnahmefällen wurden sie freischwimmend beobachtet. Doch scheinen sie keinerlei schädigenden Einfluss auszuüben, denn der von ihnen befallene Darm sieht normal aus; dass sie bei Diarrhöe häufig gefunden werden, ist auf die erhöhte Darmthätigkeit, durch die sie von ihrer Unterlage losgerissen werden, zurückzuführen. Nach den Untersuchungen von Moritz & Hölzl ist die Lamblia sehr häufig im Darm der Kinder, die oft im Staube spielen und Cystenmaterial aufnehmen, sowie bei Phthisikern, die eine gewisse Disposition für sie besitzen mögen. Die Cysten findet man im Dickdarm und in den Faeces, bei erhöhter Darmperistaltik kommen auch freischwimmende Formen zum Vorschein. In Deutschland wurde die Lamblia intestinal., abgesehen von Hölzl & Moritz auch noch von Roos, Schuberg, sowie nach Braun von einem Studenten in Königsberg beobachtet; für Finnland stammt eine Angabe von Sievers her, in Skandinavien hat sie Müller, in Oesterreich Lambl, Jaksch, in Jtalien Piccardi, Perroncito und Grassi beobachtet. — Therapie: Jaworski schreibt eine 3—4mal im Tag erfolgende Verabreichung von

0,1—0,2 Kalomel vor. Die Flagellatendiarrhöe hört meistens nach drei derartigen Kuren auf. Manche Autoren empfehlen auch Klystiere mit einer sehr schwachen Sublimat- oder Chininlösung.

Litteratur.

BLANCHARD, R., Remarques sur le Megastome intestinal. Bull. d. l. soc. zoolog. d. France, t. 13, p. 18.

BRAUN, M., Die tier. Parasiten d. Menschen. Würzburg, Siebers Verl., 1903. Dort auch weitere Litteratur angegeben.

GRASSI, Di un nuovo parasit. del uomo. Gazz. degli osp, vol. 2, 1881. — Ders., Sur quelqu. prot. endoparasit. Arch. ital. de biol., vol. 2, 1882, p. 421.

GRASSI & SCHEWIAKOFF, Beitr. zur Kenntnis d. Megast. ent. Zeitschr. für wiss. Zoolog., Bd. 46, 1888, S. 143.

JAKSCH, Ueber d. Vork. von tier. Parasit. in den Faeces d. Kinder. Wiener klin. Wochenschr., 1888, Nr. 25, S. 511.

JAWORSKI, W.. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 31, 1897, S. 488.

LAMBL, Mkr. Unters. der Darmexkrete. Vierteljahrschr. für prakt. Med., Bd. 61, Prag 1859.

METZNER, R., Untersuch. an Megast. enteric. a. d. Kaninchendarm. Zeitschr. f. wiss. Zoologie, Bd. 70, 1901, S. 299.

MORITZ & HÖLZL, Ueber Häufigkeit u. Bed. des Vorkommens von Megastoma entericum im Darmkanal d. Menschen. Münch. med. Wochenschr., Bd. 39, 1892.

MÜLLER, E., E. fynd af Cercomonas intestinalis i jejunum fran människa. Nordeskt med. Arkiv, Bd. 21, Heft 4, Nr. 24, p. 1—12, 1889. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1890.

PERRONCITO, E., Ueber die Einkapsel. d. Megast. intest. Centralbl. f. Bakt., 1887.

RICCARDI, Alc. prot. delle feci del uomo. Giornal. R. Accad. med., Torino, vol. 58, 1895.

SALOMON, H., Ueber einen Fall von Infusorien Diarrhoe. Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 46.

SCHUBERG, Ref. über die Arbeit von MORITZ & HÖLZL. Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 1893, S. 85.

L. PFEIFFER fand bei tödlich verlaufenden Erkrankungen der Hühner, Enten, Krähen, Pfauen und Truthühner mit diphtheritischen Veränderungen in der Trachea und dem Darm große Mengen von trichomonasartigen mit einer undulierenden Membran versehenen Flagellaten und bezeichnete die Erkrankung als Flagellatendiphtherie der Vögel. Ueberimpfungen in das Schnabelinnere von gesunden Tauben und Hühnern zog nach zwei Tagen den Tod der Impftiere nach sich (?). Die Zahl der Geißeln beträgt 2, 3 bis 4, in der Mehrzahl sind 3 Geißeln vorhanden. Ein großer Kern liegt an der Geißelbasis, eine bis 2 kontraktile Vakuolen am anderen Pol. Die Teilung wurde mehrfach beobachtet. Die pathogene Bedeutung dieses Organismus ist noch nicht festgestellt. Eine Nachuntersuchung ist dringend notwendig. BABES fand ähnliche Organismen auch auf der Schleimhaut normaler Vögel.

Litteratur.

PFEIFFER, L., Die Protozoen als Krankheitserreger. S. 149—150. Jena 1891.

SCHNEIDEMÜHL, G., Die Protozoen als Krankheitserreger. S. 160. Leipzig 1898.

III. Klasse Sporozoa.

Diese vorläufig noch künstlich zusammengefasste Klasse umfasst alle diejenigen Protozoën, die sich durch zahlreiche freibewegliche Keime, die meist von einer festen Hülle als Sporen umschlossen werden, vermehren und in den häufigsten Fällen einem Generationswechsel unter-

liegen. Für sie sind im allgemeinen zwei Fortpflanzungsweisen, die multiplikative, die zur Verbreitung im gleichen Wirtstiere dient und die Autoinfektion besorgt, sowie die propagative Vermehrungsweise charakteristisch, die im Dienst der Verbreitung der Art auf viele Wirtstiere steht. Beide Vermehrungsweisen muss man bei der Charakterisierung der fraglichen Form berücksichtigen, doch liefert vor allem das Studium der propagativen Lebensperiode sowie die genaue Ermittlung der Sporen und der Sporenzahl wichtige diagnostische Hilfsmittel. Schaudinn teilt die Sporozoën je nachdem sie am Ende ihrer vegetativen Periode oder während dieser schon sporulieren in zwei Unterklassen ein:

a) Telosporidia
b) Neosporidia.

I. Unterklasse Telosporidia.

Die Produktion der Keimlinge erfolgt am Ende der vegetativen Fortpflanzungsperiode. Die Keimlinge sind mit Ausnahme der Haemosporidia von einer Hülle umgeben und werden Sporozoïten genannt; sie unterliegen meist im Laufe ihrer Entwicklung einer multiplikativen Fortpflanzung, produzieren dann geschlechtliche Formen, die die Befruchtung entweder auf isogamische (gleichartige Geschlechtsindividuen, Gameten) oder anisogamische (verschiedene Gameten) Weise vermitteln.

Man teilt sie in zwei Gruppen ein:

I. Ordnung Gregarinidae. Einige Formen sind anfangs intracellulär, später extracellulär. Befruchtung isogam, selten anisogam.

II. Ordnung Coccidiomorpha. Im allgemeinen intracellulär. Befruchtung anisogam.

I. Ordnung Gregarinidae.

Als Parasiten der höheren Tiere spielen die Gregarinen keine Rolle; früher wurden zwar manche Krankheitsformen als »Gregarinosen« bezeichnet und standen vornehmlich bezüglich mancher Haustiere im Rufe einer besonderen Gefährlichkeit, im Verlaufe der weiteren Sporozoënforschungen hat es sich jedoch herausgestellt, dass gerade die Gregarinen nicht die fraglichen Krankheitserreger sind und dass sie nur als Schmarotzer der Echinodermen, Insekten, Würmer, Weich- und Manteltiere, wo sie, wie ihr Name anzeigt, in großen Mengen vorkommen, aufzufassen sind. Nächst den Würmern werden besonders die Insekten z. B. Käfer von ihnen heimgesucht.

Die Gregarinen sind Parasiten von ovaler, meist aber langgestreckter Gestalt, die bei den niedrigeren Formen sich durch eine Metabolie auszeichnet, während bei den höheren Repräsentanten dieser Sporozoëngruppe mit Deutlichkeit 2, beziehungsweise 3 Zellleibabschnitte unterschieden werden können. Diese Formen werden auch als mehrkammerige Gregarinen bezeichnet, man unterscheidet bei ihnen folgende 3 Abschnitte: den vordersten = das Epimerit, den mittleren — Protomerit und den hinteren größeren Endabschnitt als Deutomerit.

Das Epimerit ist meist mit besonderen Anhängen, Zähnen und Widerhaken versehen und zwischen ihm und den Protomeriten ist keine deutliche Scheidewand ausgebildet. Es kann auch leicht in Verlust geraten. Das Protomerit ist meistens kürzer und durch eine

solide ektoplasmatische Scheidewand vom Deutomeriten abgesondert. Bei der Gattung Bothriopsis ist die Scheidewand, die sonst meist straff ist, handschuhförmig in den Protomeriten vorgestülpt. Endlich entbehren die sog. einkammerigen Gregarinen, die Monocystiden dieser Gliederung.

Oft kommen sogenannten Assoziations- oder Verklebungszustände der Gregarinen vor, indem sich die einzelnen Formen durch ihre ungleichnamigen Körperpole aneinanderhängen und so ganze Ketten bilden; dann wird das vorderste Individuum Primit, die übrigen Satelliten genannt. Früher brachte man die Kettenformen zur geschlechtlichen Fortpflanzung in Beziehung, doch hat sich eine derartige Deutung als falsch erwiesen. Manche Formen vereinigen sich mit ihren Vorderenden, eine Erscheinung, die LEGER Pseudokonjugation nannte. Die Größe der Gregarinen ist bedeutenden Schwankungen unterworfen: so giebt es Formen von 10 μ, während andererseits Individuen von der respektablen Länge von 16 mm beobachtet wurden. —

Das Ektoplasma setzt sich aus 4 Schichten zusammen. Die äußerste Schicht ist das Epicyt oder die Cuticula, die nach SCHNEIDER in Essigsäure und Ammoniak leicht löslich ist. An ihr kann man eine Längsrippung erkennen, zwischen der zarte Furchen verlaufen. Aus ihnen quillt bei der Bewegung ein gallertiges Sekret hervor, das am Hinterende erstarrt, die Gregarine derart gleichsam mit einem Gallerttrichter umgiebt und stets anwachsend das Tier langsam vortreibt, doch kann man gegen diese Erklärung verschiedene Einwände machen und es scheint die Frage bis jetzt noch nicht völlig gelöst zu sein. Die Dicke der Cuticula ist meist am Hinterende beträchtlicher. Unter der Cuticula ist die helle, homogene von SCHERIAKOFF näher beschriebene Gallertschicht, die sowohl die Bewegungsgallerte als auch den Schleim bei der Cystenbildung abscheidet. Dann folgt der Sarkocyt oder das eigentliche Ektoplasma, das an den Stellen, wo die Cuticula am dünnsten ist, die mächtigste Ausbildung erreicht (also am Pol). Aus ihr geht auch die Trennungswand zwischen Proto- und Deutomerit hervor. Endlich löst sie die Myocytschicht ab, die durch fibrilläre muskelähnliche Fasern, die Myophane, ausgezeichnet ist; diese umziehen die Zelle ringförmig, beziehungsweise spiralförmig; oft werden sie durch Anastomosen verbunden. Nach SCHEWIAKOFF verlaufen die Myophane in engen, rigiden Kanälchen und setzen sich selbst aus dunkleren und helleren Partieen zusammen. Auf diese Schichten folgt das Entoplasma, das meistens trübe, milchweiß und stark körnig ist. Dadurch erhalten die Gregarinen ein grauweißliches bis gelbbräunliches Aussehen. Das Entoplasma enthält verschiedenartige Granulationen, die zum größten Teil Reservenahrungsstoffe sind. In erster Linie werden sie von Paraglykogen gebildet, das in ovaler bis kugeliger Form auftritt und mit dem Glykogen verwandt ist. BÜTSCHLI nannte diese Körnelung Paraglykogenkörner. Durch Jod werden sie braun gefärbt und bei Zusatz von verdünnter Schwefelsäure nehmen sie einen violetten Farbenton an. Ferner findet man häufig sog. karminophile Granula, die sich mit Pikrokarmin und Essigkarmin färben und mit den chromatischen Substanzen verwandt zu sein scheinen. Bei Klepsidrinen kommen Fettkugeln vor und bei der Pyxinia cristalligera eine dem Paraglykogen verwandte Substanz, das Pyxinin (FRENZEL). Auch Proteïnkrystalle wurden von LEGER bei einzelnen Formen konstatiert. Der Kern ist bläschenförmig, rund und enthält einen Innenkörper, das sog. Karyosom, das aber mit dem Karyosom der Koccidien nicht völlig identisch ist.

Nach den neueren Forschungen wurde für einige Gregarinen eine doppelte Vermehrungsweise wahrscheinlich gemacht. Die eine würde die Neuinfektion anderer Wirtstiere vermitteln und als Sporogonie aufzufassen sein, während die sog. Autoinfektion die Schizogonie vermitteln würde. In diesem Sinne liegen weitgehende Analogieen mit den Koccidien vor. Derartiges wurde zuerst von Caullery & Mesnil für eine in der Leibshöhle eines marinen Wurmes, der Dodecaceria concharum Oerst. schmarotzende Monocystide auf Schnittserien festgestellt. Hier wächst der in die Darmepithelzellen eingedrungene Sporozoït zum Schizonten heran, der sich zu den Merozoïten aufteilt; die in der Leibeshöhle der Würmer vorkommenden Gregarinen sind dann spätere Entwicklungstadien der Merozoïten.

Léger fand im Darmkanal der Larven von Ceratopogon eine Schizocystis gregarinoides und konnte hier gleichfalls sowohl eine Schizogonie als auch eine sonst bei den Gregarinen beobachtete Sporogonie feststellen. Auf Grund von diesen Beobachtungen schlägt Léger vor, diese Form, mit der Ophryocystis, die früher zu den Amöbosporidien gerechnet wurde, als Schizogregarinen mit einigen anderen Formen zu vereinigen und allen anderen Gregarinen, den Eugregarinen, die bloß eine Sporogonie besitzen, gegenüberzustellen. Derzeit muss aber einem solchen System noch der Charakter des Provisorischen anhaften.

Die Sporogonie, also die am häufigsten beobachtete Fortpflanzungsart, wird durch eine Encystierung von meist zwei miteinander vereinigten Tieren eingeleitet; bei einigen wenigen Formen encystiert sich nur ein Individuum, bei Pyxinia Frenzeli encystieren sich demgegenüber meist drei Individuen. Die sich encystierenden Tiere sind anscheinend einander gleich. Das Karyosom des Kernes bläht sich später meist auf, fragmentiert und durch einen Riss der Kernmembran tritt ein kleinerer Kernteil heraus, der den »Micronucleus« Cuénots oder die »Centrosphäre« Mrázeks darstellt. Der Rest des Kernes bleibt im Protoplasma liegen und degeneriert erst spät, worauf gewisse gelbliche Einschlüsse im Protoplasma auftreten. Auf diese Weise findet eine Art von Chromatinreduktion statt, die früher zum Teil schon Wolters, Clarke, Moore und Roböz beobachtet haben. Der Micronucleus stellt also eine Art von Geschlechtskern dar, der erst aus einer späten Differenzierung eines gemeinsamen Kernes in einen degenerierenden Somakern und einen die geschlechtliche Korrektur besorgenden Geschlechtskern nach Analogie der Ciliaten entstanden ist. —

Frühere Forscher, wie Wolters und Roböz glaubten nach diesem Stadium eine Vereinigung der Kerne der beiden encystierten Individuen beobachtet zu haben, eine Angabe, die sich in der Folgezeit nicht bestätigte. Der sogen. »Micronucleus« teilt sich vielmehr am typisch karyokinetischen Wege mittels eines Zentrosomenapparates in jedem Sporonten in eine große Zahl von Kernen, die nach Auflösung der die Tiere umgebenden Cuticula peripheriewärts wandern, und hier gleichsam das Protoplasma zu einer Art von Abfurchung veranlassen, während im Centrum ein meist grobvakuoliger Restkörper von Protoplasma (Sporophor) zurückbleibt. Diese kleinen Zellen nannte man Sporoblasten, nach den Untersuchungen von Siedlecki, Cuénot, Prowazek kopulieren aber je zwei Sporoblasten und müssen demnach als Gameten bezeichnet werden.

Meist sind sie vollkommen gleich und entstammen in den Fällen, wo nur ein einziges Individuum sich encystierte, demselben Kern;

Léger fand aber bei den Stylorhynchiden einen deutlichen sexuellen Dimorphismus, indem die einen Gameten Mikro-, die anderen »Makro«-gameten darstellten; die ersteren waren größer und besaßen Geißeln und suchten die kleineren kugeligen »Makro«gameten auf, um sich mit ihnen zu vereinigen.

Die Copula umgiebt sich später mit einer oder zwei Hüllen, nimmt eine deutliche spindelförmige Gestalt an und wurde in dieser Form vornehmlich von den älteren Autoren Pseudonavicelle (Spore) genannt. Der Kern teilt sich alsbald zumeist in acht Teile, die Tochterkerne wandern nach einigen charakteristischen Drehungen und Umbildungen äquatorwärts und beteiligen sich an der Bildung der segmentweise angeordneten Sporozoïten. Bei den Gregarinen finden wir also eine ganze Entwicklungsreihe eines Generationswechsels, der dem der Koccidien in vielen Punkten ähnlich ist. Bei den niederen Cölomgregarinen kommt nach Caullery & Mesnil eine Schizogonie (die Autoinfektion vermittelnd) und ein Sporogonie (Neuinfektion) vor, bei den höher entwickelten Formen fällt die erstere aus und die geschlechtliche Korrektur wird in spätere Stadien verlegt, indem die sog. Sporoblasten miteinander kopulieren; die Gameten können zwei verschiedenen Individuen entstammen und bei den Stylorhynchiden kommt eine Art vom geschlechtlichen Dimorphismus vor. Endlich ist bei den Formen, wo sich nur ein Individuum encystiert, eine geschlechtliche Inzucht vorhanden, die man bei anderen Protozoën (Actinosphaerium, Entamoeba, Trichomastix, Trichomonas) auch schon beobachtet hat.

Die Cysten der mehrkammerigen Gregarinen werden zu Beginn der Teilungen mit dem Kot der Wirtstiere entleert und reifen unter dem Einfluss des Sauerstoffs der Umgebung. Die Cysten vieler Monocystiden sowie die der Cölomgregarinen reifen in der Leibeshöhle. Durch Quellungserscheinungen wird die Cyste gesprengt, indem entweder der Protoplasmarest verquellend die äußere Umhüllung zersprengt oder aber die äußere gallertige Hülle bringt durch Zusammenziehung die innere Membran zum Platzen. Bei einzelnen Formen entstehen in der Cystenwand sog. Sporodukte, die in das Innere hineinragen und später handschuhförmig umgestülpt werden und die Sporen durch die inneren Verquellungen nach außen befördern. Die Sporen sind recht mannigfach gestaltet. Bei den Gymnosporeen entbehren sie einer Hülle. Bei den Formen, welche eine doppelte Sporenhülle besitzen, wird diese einerseits Epi- andererseits Endospore genannt. Die Entleerung der acht Sporozoïten erfolgt entweder durch präformierte, nur verstopfte Oeffnungen oder durch ein Auseinanderklappen der Sporenschalen. Die Sporenentleerung haben vielfach A. Schneider und Léger direkt beobachtet. Die freien Sporozoïten biegen sich meist S förmig oder ringförmig ein und dringen im Verdauungstractus der Wirtstiere bald in die Darmepithelzellen oder zwischen diese ein und entgehen so dem zerstörenden Einfluss der Verdauungssäfte.

Im Gegensatz zu diesen Darmgregarinen giebt es Leibeshöhlen- oder Cölomgregarinen, die in der Leibeshöhle verschiedener niederer Tiere oder in den Samenblasen von Würmern vorkommen und schon hier ihre Sporocysten zum Ausreifen bringen, deren Inhalt entweder beim Entleeren der Geschlechtsprodukte oder aber meist erst nach dem Tode des Tieres ins Freie gelangt.

Die Cölomgregarinen schmarotzen in der Darmwand der Wirtstiere und treiben diese blasenförmig gegen die Leibeshöhle vor.

Siedlecki untersuchte die Darmepithelzellen des Wirtes der Monocystis ascidiae und konnte anscheinend unter dem Einfluss von chemischen Stoffen eine Hypertrophie derselben feststellen.

Genauer beschäftigten sich mit der Frage des Einflusses des Gregarinenparasitismus auf die Wirtszellen Caullery & Mesnil, die diesbezüglich die Gregarinen in fünf Gruppen einteilten:

1. Formen, die kein intracelluläres Stadium durchlaufen, der Sporozoït durchwandert nur das Darmepithel (Cölomgregarinen).
2. Formen, bei denen nur ein Teil, der den Kern enthält, innerhalb der Wirtszelle bleibt, z. B. Clepsidrina.
3. Formen, die zunächst ganz in der Wirtszelle sind, später zum größten Teil in das Darmlumen übertreten und mit dem Epimeriten an der Zelle haften bleiben.
4. Formen, bei denen das intracelluläre Stadium von langer Dauer ist, schließlich verlassen sie die Zelle ganz: Monocystis ascidiae.
5. Formen, bei denen während des intracellulären Stadiums schon eine Schizogonie stattfindet und erst die Merozoïten auswandern. C. & M. erörterten auch die Frage, ob sich die verschiedenen Epithelien den verschiedenen Exkreten der Gregarinen gegenüber nicht verschieden verhalten.

Ihren Wirten scheinen die Gregarinen nicht in sichtbarer Weise zu schaden.

Als Zellschmarotzer ernähren sie sich am osmotischen Wege von den Nahrungssäften der Zellen, die ja auch durch ihren Bürstenbesatz an der freien Fläche beständig Nahrung aufnehmen; in den Höhlungen des Wirtstieres werden dann die Nahrungssäfte durch die ganze Körperoberfläche aufgenommen. Kontraktile Vakuolen fehlen.

Die Gregarinen teilt man nach den früheren Erörterungen in zwei Unterordnungen, in Eugregarinen und Schizogregarinen ein.

I. Unterordnung Eugregarina.

I. Tribus Polycystidea (Cephalina), Gregarinen mit hinfälligem oder bleibenden Epimerit.

a) Subtribus Gymnosporea, Sporen hüllenlos.

b) Subtribus Angiosporea, Sporen mit Sporenhülle.

Zu den a) Gymnosporea gehört z. B. die Porospora gigantea (E. Bened.). Ist lang, wurmförmig, die freien Individuen werden 1 cm lang. Die Cysten werden meist von einem Individuum gebildet. Die Art kommt im Darm des gemeinen Hummers (Astacus gammarus L.) vor.

b) Angiosporea. Die bekannteste Form ist Gregarina blattarum (Siebold), die im Darm der Küchenschabe [Periplaneta (Blatta) orientalis] vorkommt. Die Restkörper in den Cysten sind groß. Die Entleerung der Sporen geschieht durch Sporodukte.

II. Tribus Monocystidea (Acephalina), Gregarinen ohne Epimerit.

II. Unterordnung Schizogregarinen (Amoebosporidia).

Gregarinen mit zwei Fortpflanzungsarten: Schizo- und Sporogonie.

Litteratur.

BALBIANI, G., Leçons sur les spor. Paris 1884.
BENEDEN, E., Rech. sur l'évolution d. Gregarines. Bull. acad. roy. belg., t. 31, 1871.
CAULLERY & MESNIL, Sur une Greg. coelom etc. Compt. rend. acad. sc. Paris CXXVI, 1898. — Dies., Parasit. intracell. et la multiplic. asexuée d. greg. Ibid., Paris, LIII, 1901.
CUÉNOT, S., Sur la prét. conjug. d. Grég. Bibl. Anatom., 1899, p. 70. — Ders., Rech. sur l'évolut. d. Greg. Arch. de biol., t. 17, 1901.
DOFLEIN, F., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1901.
KÖLLIKER, Beitr. zur Kenntnis nied. Tiere I. Ueb. die Gatt. Gregarina. Ztschr. f. wiss. Zool., 1848.
LABBÉ & RACOVITZA, Pterospora maldancorum. Bull. soc. zool. France, t. 22, 1897.
LÉGER, Recherches sur les Gregarines. Tabl. Zoolog., t. 3, Poitiers 1892. — Ders., Compt. rend. Acad. sc. Paris, t. 123, p. 702, 1896 et t. 3, p. 887, 1897. — Ders., Sur un nouv. sporozoaire des larves d. dipt. Ibid., Paris, t. 131, 1900, p. 722.
MRÁZEK, Stud. o. sporoz. Věst. k. spol. nauk., 1899.
PFEIFFER, L., Untersuchungen üb. d. Krebs. G. Fischer, 1893.
PORTER, J., Two new Gregarinida. Journal of Morphology, vol. 14, 1897.
PROWAZEK, Zur Entwicklung der Gregarinen. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, 1902.
SCHEWIAKOFF, Ueb. die Ursache d. fortschreitenden Bewegung b. d. Gregarinen. Ztschr. f. wiss. Zool., Bd. 58, 1894.
SCHNEIDER, A., Arch. de Zoolg. exp. et gen., 1873, 1875, 1882, 1884.
SCHMIDT, A., Beitrag z. Kenntnis d. Gregarinen und ihrer Entwicklung. Abh. d. Senckenberg. naturf. Gesellschaft z. Frankfurt, Bd. 1, 1854.
SIEDLECKI, M., Geschl. Vermehrung d. Monocystis ascidiae. Bull. intern. de l'Ac. d. sc. d. Cracovie, 1899. — Ders., Sur les rapp. d. greg. avec l'epith. intest. Compt. rend. soc. biol., t. 53, 1901, p. 81. — Ders., Contribut. à l'étud. d. changements cellulaires prov. par les Greg. Arch. d. Anat. mic., t. 4, fasc. I, Mai 1901.
STEIN, F., Ueber die Natur d. Gregarinen. Arch. f. Anat. u. Phys., 1848.
WOLTERS, M., Die Konjugation u. Sporenbild. b. Gregarinen. Arch. f. mikr. Anat., 1891, Bd. 37, S. 99ff., T. V—VIII.

II. Ordnung Coccidiomorpha.

I. Unterordnung Coccidia.

Die Koccidien stellen die eigentlichen Zellparasiten aus dem Reiche der Protozoën dar, die den größten Teil ihrer Entwicklung in einer Zelle vollführen; die meisten sind Epithelparasiten. Sie schmarotzen in allen Klassen der Wirbeltiere, ferner in den Mollusken und Insekten. Sehr häufig kommen sie in den Wirbeltieren vor, die gerade die Gregarinen gar nicht beherbergen. Meist sind sie in den Zellen des Verdauungstractus, der Geschlechtsorgane und der Exkretionsorgane anzutreffen. Die Gestalt der Koccidien wechselt je nach dem Entwicklungsstadium, das sie einnehmen; oft sind sie rundlich oder oval. Das Protoplasma, das nicht selten hellgrau oder dunkel ist, zeigt keine deutliche Trennung in Ekto- und Endoplasma. Bei erwachsenen Koccidien findet man im Plasma verschiedene Granulationen, die THÉLOHAN in vier Gruppen geteilt hat: 1. plastische Granula (Reservenahrung), 2. karminophile Granula, die man besonders vor und nach der Cystenbildung antrifft, 3. albuminoïde Reservestoffe, die T. chromatoïde Granula nennt und endlich 4. Fettkügelchen. LUBARSCH wies an den Koccidien der Kaninchenleber nach, dass das Protoplasma sowohl die Jodreaktion liefert, als auch die Gentianafärbung und die Färbung der sog. RUSSELschen Körperchen annimmt.

Er konnte auch einen Körper gewinnen, der durch Schwefelsäure in Zucker übergeführt wurde und mit dem Archoglykogen LANDWEHRS verwandt ist. Die alveolare Struktur des Protoplasmas kann man schon während des Lebens erkennen. Der meist zentral liegende Kern ist

bläschenförmig und enthält einen Binnenkörper, den Schaudinn nach Labbé in Uebereinstimmung mit Siedlecki »Karyosom« nennt, »da er im Leben der Koccidien eine andere Rolle spielt als die Nukleolen genannten Gebilde der Metazoënzellen.« Die Ernährung erfolgt am osmotischen Wege auf Grund der Nährstoffe der Wirtszelle. Die Fortpflanzung spielt sich innerhalb des Rahmens eines Generationswechsel ab, indem geschlechtliche und ungeschlechtliche Formen miteinander abwechseln.

Die an eine vorhergegangene Kopulation geknüpfte Sporogonie dient zur Erhaltung der Art und zur Neuinfektion, die ungeschlechtliche Schizogonie zur Verbreitung der Infektion innerhalb des befallenen Individuums (Autoinfektion).

Die historische Entwicklung unserer Kenntnis von den Fortpflanzungsverhältnissen der Koccidien findet man in übersichtlicher Weise in der ausgezeichneten Zusammenstellung: »Ergebnisse der neueren Sporozoënforschung.« Jena 1900, von M. Lühe dargestellt, so dass hier nur auf das Werk selbst hingewiesen werden mag.

Den Entwicklungscyklus wollen wir hier am besten an der Hand der Spezialdarstellung einer komplizierteren Form der Cyclospora caryolytica Schaud., die F. Schaudinn zuletzt geliefert hat, verfolgen.

Aus der mit der Nahrung aufgenommene Cyste schlüpft der Sporozoït unter der Einwirkung der Verdauungssäfte des Wirtes aus und dringt in die Darmepithelzelle ein. Speziell bei der erwähnten Form dringt er noch weiter vor und setzt sich im Kerne fest, wo sich die Sporozoïten bald in zwei Formenreihen differenzieren, die sich zwar zunächst ungeschlechtlich vermehren, aber schon in dieser Weise die spätere geschlechtliche Differenzierung aufgeprägt haben. Bei anderen Formen sind die Geschlechtsformen nicht in dieser Weise von Anfang an unterschieden.

Bei der Cyclospora sind dagegen die weiblichen Schizonten arm an Reservestoffen und haben eine grobvakuläre Struktur. Nachdem sie den Wirtskern zerstört haben, vermehrt sich ihr eigener Kern am Wege einer primitiven Mitose, wandert an die Zelloberfläche und bildet hier schmale Sichelkeime — die sog. weiblichen Merozoïten, die sich ablösen und einen kleinen kugeligen Restkörper zurücklassen.

Diese Teilsprösslinge dringen dann in andere Epithelzellen ein und machen hier dieselbe Entwicklung durch. Sie besorgen die Autoinfektion.

Die männlichen Schizonten besitzen im Gegensatz zu den weiblichen lichtbrechende Körnchen, auch unterscheiden sie sich in manchen Punkten rücksichtlich ihrer Schizogonie, denn die Kerne wandern nicht soweit an die Oberfläche der Zelle, sondern umgeben sich mit hellen Höfen und zerlegen die Zelle in Segmente, ohne dass es zur Bildung eines Restkörpers kommt; die entstandenen Merozoïten führen gleichfalls die charakteristischen Pigmentkörnchen und sind viel plumper gebaut. Ihr weiterer Entwicklungsgang ist dem der weiblichen Merozoïten völlig analog. Diese frühzeitige geschlechtliche Differenzierung fehlt bei dem im Schema dargestellten Coccidium schubergi.

Nach mehreren derartigen ungeschlechtlichen Generationen beginnt plötzlich die eigentliche Differenzierung der Geschlechtszellen, indem einerseits die weiblichen Merezoïten jetzt Reservestoff speichern, wachsen und sich in die Länge strecken. Dann fallen sie aus der Wirtszelle heraus und schicken sich als Makrogameten zu der vor der Befruchtung sich abspielenden Reifung an, indem zwei aufeinanderfolgende Kernteilungen erfolgen, durch die die Reduktionskerne abgesondert werden.

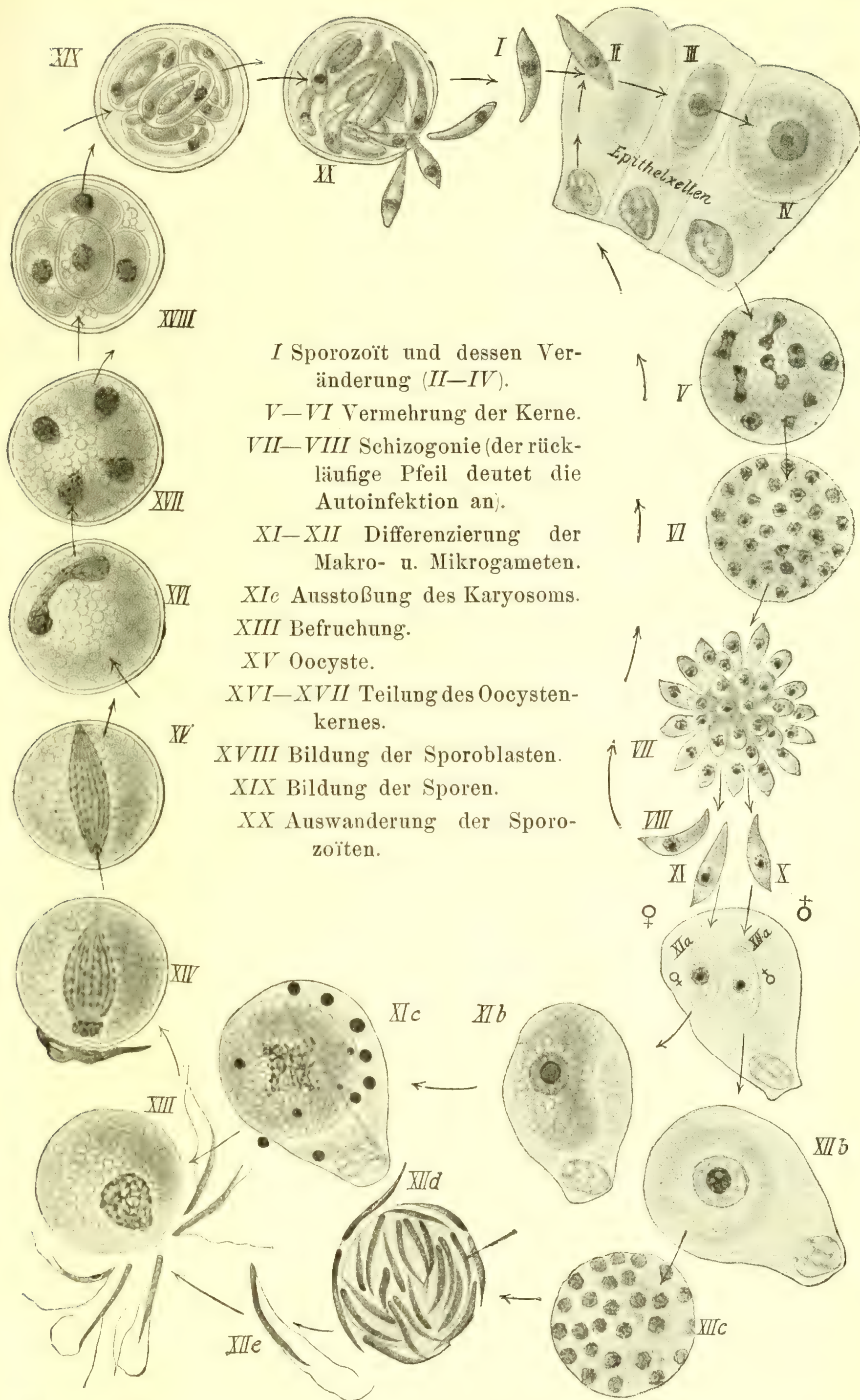


Fig. 55. Entwicklungskreis von Coccidium schubergi (nach SCHAUDINN aus LANG).

Diese bleiben im Protoplasma liegen und werden resorbiert. Dagegen verschwinden bei den männlichen Merozoïten die Reservekörnchen, der Kern vermehrt sich am Wege einer multiplen Kernteilung, die Tochterkerne wandern peripheriewärts und wandeln sich nach Abstoßung eines Substanzteiles in die spindelförmigen, mit zwei Geißeln ausgestatteten Mikrogameten, die dem großen Restkörper anliegen. Die Mikrogameten

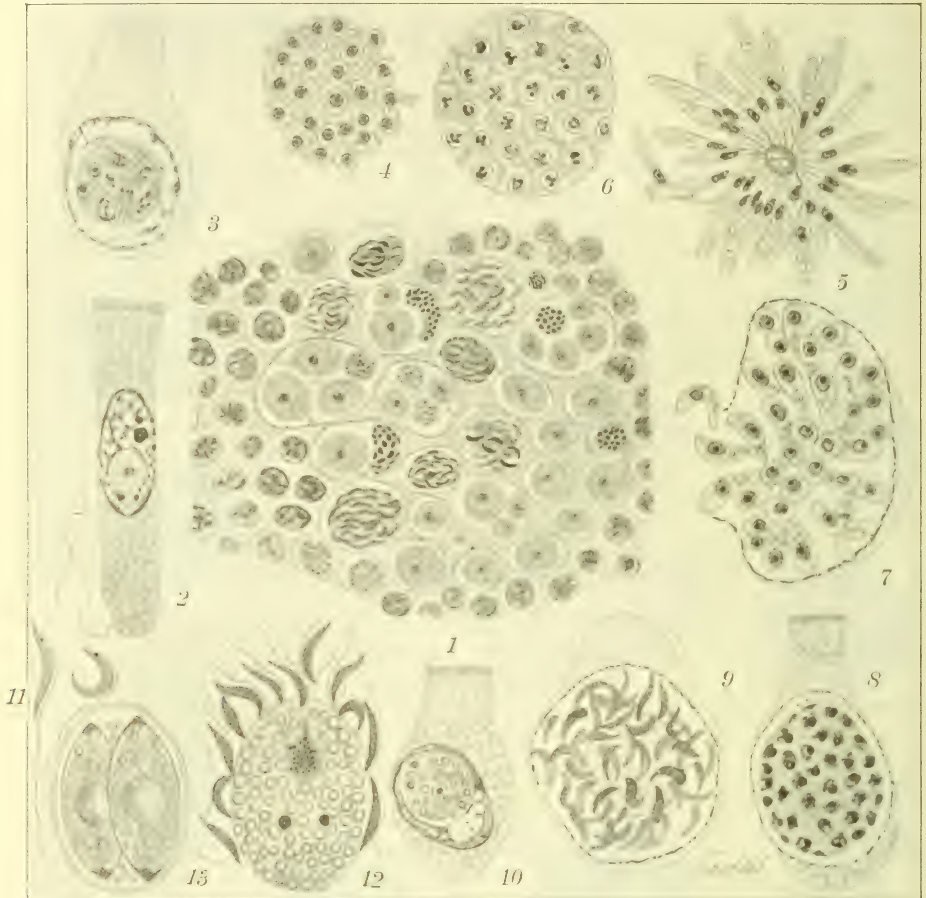


Fig. 56. Cyclospora caryolytica Schaud. (nach SCHAUDINN). *1* Dünndarmepithel von Talpa europea mit Parasiten. *2* Epithelzelle mit dem Parasiten im Kern. *3* Halberwachsener ♀ Schizont, *4—5* ♀ Schizogonie. *6—7* ♂ Schizogonie, *8—9* Mikrogametenbildung. *10* junger Makrogamet im Wirtszellkern, *11* Mikrogameten, *12* Befruchtung des Makrogameten, *13* reife Oocyste. In den beiden Sporocysten haben sich die Sporozoïten und Restkörper differenziert.

suchen nun den mit einem Empfängnishügel ausgestatteten Makrogameten auf und besorgen die geschlechtliche Korrektur in der Art einer Befruchtung. Auch hier kommt es zur Abscheidung einer den Eintritt weiterer Mikrogameten verhindernden Cystenhülle, die allerdings bei Cyclospora recht spät zur Ausbildung gelangt, so dass noch immer mehrere Mikrogameten, wie etwa bei manchen regelmäßig polyspermen Eiern (Fliegen), ins Innere gelangen, hier aber resorbiert werden.

Nach der Befruchtung verwandeln sich die Copulae durch die Ab-

scheidung der Cystenhülle in Oocysten, die beim Coccidium schubergi sich im Darmkanal noch weiter entwickeln, meist aber bald in die Außenwelt gelangen. In der Oocyste verschmolz der weibliche und männliche Kern zu einer Kopulationsspindel (Synkaryon), die sich hernach abrundet und den Ausgangspunkt für die Bildung von zwei mit einer Spezialhülle sich umgebenden Sporoblasten liefert, deren Kern sich noch zweimal teilt, aus welchen Teilungsprodukten sodann unter Bildung eines Restkörpers die zwei Sporozoïten hervorgehen. Damit ist die Reifung der Oocyste beendigt und ihre Produkte können wieder neue Tiere infizieren, worauf der geschilderte Cyklus von neuem beginnt. Die Restkörper quellen im Magen des Maulwurfes oder des speziellen Wirtstieres auf und treiben die zwei Schalen der Sporocysten auseinander, worauf die Sporozoïten durch ein Loch der gemeinsamen Oocystenhülle ausschlüpfen und die Infektion besorgen*). Für die befallenen Tiere ist besonders die die Autoinfektion besorgende Schizogonie sehr gefährlich, da in der kürzesten Zeit die Epithelien — die Koccidien sind meistens Epithelschmarotzer — von ihnen überschwemmt und zerstört werden, worauf die Tiere meist unter profusen Diarrhöen zu Grunde gehen. Diese Erscheinungen sind für die Koccidiose besonders charakteristisch. Die Koccidien werden in den verschiedensten Organen der verschiedensten Tiere gefunden z. B. der Würmer, Myriapoden, Insekten, Mollusken, Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel, Säugetiere und gelegentlich auch des Menschen.

Die Ernährung erfolgt am osmotischen Wege und ermöglicht ein rasches Keimwachstum und die Speicherung von verschiedenen Granulationen. Mit aktiven Organellen sind nur die Mikrogameten in Form von zwei Geißeln ausgestattet, an deren Ansatzstelle man lichtbrechende »Basalkörperchen« oder »Geißelwurzeln« wahrnehmen kann. Von manchen Forschern werden sie als das lokomotorische Centrum der Geißel aufgefasst, doch scheint auf Grund von anderen, vergleichend physiologischen Beobachtungen auch der Geißel eine Beweglichkeit zuzukommen; diese Blepharoblasten scheinen nur Verdichtungen des homogenen, an sich aktiven Protoplasmas zu sein. Die Sporozoïten führen dagegen charakteristische Krümmungen und metabolische Kontraktionen, sowie Gleitbewegungen aus. Die Koccidien sind Zell- zum Teil sogar Kernschmarotzer. In der Weise, in welcher die Koccidien heranwachsen, degenerieren die Wirtszellen, die nicht bloß durch die Bewegungen in einen Reizzustand versetzt werden und durch den Druck der heranwachsenden Zelle, der an und für sich im Protoplasma mit chemischen Umlagerungen verbunden ist, geschädigt werden, sondern auch durch gewisse bis jetzt noch nicht bekannte Stoffe zur Hypertrophie veranlasst werden. Damit geht zunächst eine Ueberernährung der Zelle Hand in Hand, mit der weitere Verschiebungen in der günstigsten Gleichgewichtsrelation zwischen Kern und Protoplasma verbunden sind. Schließlich kann die Zelle den rapid anwachsenden Parasiten nicht mehr ernähren und stirbt infolge einer übermäßigen Schwächung ab, so dass endlich von der gesamten Wirtszelle nur ein stark degenerierter Kern und spärliches peripheres Protoplasma übrig bleibt. Sobald die Zahl der Parasiten sehr groß wird, kommt es zu ausgedehnten Epithelzerstörungen, die den Tod der Wirtstiere herbeiführen, — derart sterben häufig Kaninchen an akuter Koccidiose.

*) F. Schaudinn, Unters. üb. d. Generationswechsel bei Coccidien. Zool. Jahrb., Bd. 13, 2. Hft., 1900. — Ders., Studien üb. krankheitserregende Protozoën. Arb. aus d. kais. Gesundheitsamte, Bd. 18, Heft 3, 1902.

Manchmal finden die zahlreichen Kokzidien keinen Platz in den Epithelzellen und dringen dann nach den Beobachtungen SCHAUDINNS sogar in erwachsene Kokzidien einer anderen Art ein. Die eigene Art ist dagegen gegen solche Angriffe immun.

Bei der Cyclospora caryolytica, die ein Kernschmarotzer ist, wird zunächst das Kerngerüst mechanisch zerstört und verschoben, dann verschmilzt die chromatische Substanz zu einzelnen Klumpen, wie dies etwa bei Hungerzuständen der Zelle oder bei den unter anologen Verhältnissen rasch ablaufenden Reduktionsteilungen der Samenzelle der Fall ist. Das Volumen des Kernes wird dann unter Flüssigkeitsaufnahme etwa 6—10mal so groß, während bei den anderen Kokzidieninfektionen das Plasma vor allem hypertrophisch wird. Ein genaues Studium der Relationen zwischen Kern und Protoplasma und das Aufsuchen der konstanten und variablen Größen in diesem Wechselverhältnis dürfte vielleicht neue Gesichtspunkte in die Pathologie der Zelle hineintragen. Während der excessiven Kernvergrößerung macht das Protoplasma den entgegengesetzten Prozess durch und schließlich wird bald der Untergang der Zelle herbeigeführt. Aber auch die Kokzidien selbst können gelegentlich einer Degeneration unterliegen; so entwickeln sich nicht alle Cysten des Coccidium schubergi, das gleichfalls SCHAUDINN untersucht und dabei die grundlegenden Gesichtspunkte für die moderne Kokzidienforschung festgelegt hat, noch auffälliger ist die Art der Degeneration bei Cyclospora, indem hier nicht alle Reduktionskerne absterben, sondern weiteren normalen Teilungen unterliegen, so dass dann in umgekehrter Weise der reduzierte Kern gleichsam zur Degeneration gezwungen wird. Die sich mehrfach teilenden Reduktionskerne werden dabei aber kompakter und schrumpfen schließlich zusammen. Die Kernbilder erinnern an manche Bilder der Karyolyse. Im Plasma treten in der Folge braune Körper auf, die stetig anwachsen, bis schließlich die Zelle einer allgemeinen Degeneration anheimfällt.

Infolge des verschiedenartigen Parasitismus findet man bei den Kokzidien auch mannigfache Abänderungen des oben als typisch geschilderten Fortpflanzungscyklus. So kann bei der Legeria octopodiana, die in der Submucosa des Tintenfischdarmes schmarotzt, sogar die Schizogonie ausfallen, so dass die in die Zellen eindringenden Sporozoïten unmittelbar sich in die Gametocyten verwandeln.

Die Kokzidien teilt man nach ihrer Sporenzahl ein:

1. Familie Disporea mit 2 Sporen,
2. » Tetrasporea mit 4 Sporen,
3. » Polysporea mit zahlreichen Sporen,
4. » Asporea (Asporocystidea) mit vielen nackten Sporozoïten in der Oocyste.

Die Untersuchung der Kokzidien erfordert eine besonders sorgfältige Technik und der in der Sporozoënforschung Ungeübte muss sich zunächst vor Verwechslungen mit veränderten Zellen, mit Distomum- und anderen Helmintheneiern hüten, auch ist es erforderlich, genau den ganzen Entwickelungscyklus der Art festzustellen, indem man sich nach Möglichkeit zunächst an das lebende Objekt hält und weitgehenden Kombinationsversuchen auf Grund von fixierten Präparaten aus dem Wege geht.

Für Dauerpräparate stellt man sich Ausstriche der die Kokzidien enthaltenden Gewebsteile auf Deckgläschen her und lässt diese mit der bestrichenen Seite wagerecht auf die Konservierungsflüssigkeit fallen.

Auch kann man manche leicht koagulierende Gewebsflüssigkeiten samt den darin enthaltenen Parasiten in die Konservierungsflüssigkeiten hineinträufeln lassen und sie dann weiter behandeln. Zur Konservierung eignet sich besonders eine Mischung von zwei Teilen wässeriger konzentrierter Sublimatlösung und ein Teil absolut. Alkohol sowie ein geringer Zusatz von Eisessig. Auch Hermanns- und Flemming-Gemische sind mit Erfolg anzuwenden. Als Färbungsmittel eignet sich GRENACHERS Hämatoxylin (1 cm Farbstofflösung auf 200 cm Wasser), das man bis 24 Stunden einwirken lässt und eventuell mit salzsaurem Alkohol differenziert. Auch DELAFIELDS Hämatoxylin sowie MAYERS Hämalaun, gelegentlich HEIDENHAINS Eisenhämatoxylin mit Bordeauxvorfärbung ist anzuempfehlen. In die Cysten dringen die Farbstoffe langsam ein.

Coccidium cuniculi Rivolta.

Coccidium cuniculi — von RIVOLTA 1878 als Psorospermium cuniculi beschrieben — schmarotzt im Darmepithel, in der Leber und im Epithel der Gallengänge der zahmen und wilden Kaninchen; besonders die jungen Kaninchen erkranken sehr leicht und es können gelegentlich in großen Züchtereien Epidemieen von Coccidiosis auftreten, die ganze Bestände dahinraffen. Die Infektion geschieht durch mit koccidienhaltigem Kot beschmutztes Futter.

Die Koccidiensporen gelangen mit der Nahrung in den Magen, wo ihre Sporenhülle unter Einfluss des Magensaftes einer Zerstörung unterliegt. RIECK konnte experimentell bei Hunden konstatieren, dass die Umhüllung der Sporen in dem angedeuteten Sinne wenigstens zerstört wird. Die Sporozoïten gelangen dann durch den Ductus choledocus in die Leber. Das Eindringen der sogenannten Sichelkeime in das Innere von Epithelzellen hat PFEIFFER direkt wahrgenommen. Die ungeschlechtlichen Formen

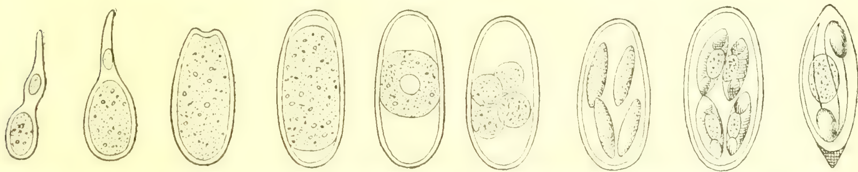


Fig. 57. Oocysten- und Sporenbildung von Coccidium cuniculi aus der Leber eines Kaninchens (nach BALBIANI, aus DOFLEIN).

sind oval, 20—50 μ lang, 20—35 μ breit. Die feineren Kern- und Protoplasmaverhältnisse weichen in keinem wesentlichen Punkte von den beim Coccidium schubergi zuerst festgestellten Verhältnissen ab. L. PFEIFFER hat einzelne wichtige Entwickelungsstadien beobachtet, den ganzen Entwickelungscyklus konnte dann SIMOND konstatieren. Die Zahl der Merozoïten beträgt 30—200. Durch SIMOND wurden die Makro- und Mikrogameten genauer bekannt. Der Kern des Makrogameten unterliegt einer Reduktionsteilung und wird dann von dem Kern des freibeweglichen Mikrogameten befruchtet. Sodann wird eine Membran abgeschieden, die den Eintritt anderer Mikrogameten verhindert. Die älteren Untersucher beschrieben besonders die aus der Befruchtung hervorgegangenen grünlichen Oocysten, die oval und von variabler Größe sind.

Die Cystenwand ist ziemlich dick, glattwandig und mit einer Art von Mikropyle versehen. Die Sporenbildung erfolgt erst außerhalb des

Wirtstieres. Obzwar die Cysten aus der Leber und den Gallengängen größer sind (36—49 μ lang, 18—28 μ breit) als die aus dem Darm (24—36 μ lang, 11—23 μ breit), so vollzieht sich nach Pfeiffer die Entwickelung bei beiden gleichartig, so dass dieser Autor mit Léger u. a. für eine Vereinigung der Darm- und Leberkoccidien eintritt. Bei der Sporulation zieht sich das Plasma zentral zurück und teilt sich gleichzeitig in vier mit einer Hülle sich umgebende 12—15 μ lange, 7 μ breite Sporen (Sporoblasten), in deren Inneren zwei Sporozoïten entstehen, die dann die Neuinfektion besorgen. Neben den Sporozoïten bleibt ein Restkörper übrig, um den sich eigenartig die an einem Ende verdickten, am anderen Ende zugespitzten Sporozoïten herumlegen.

Bei dem Lebercoccidium tritt zwar im allgemeinen in der Oocyste kein Restkörper, der beim Darmcoccidium vorhanden ist, auf; diesbezüglich bemerkt aber Pfeiffer: »Das Verhalten des Restkörpers in den Sporoblasten ist für beide Arten kein konstantes und hängt wohl nur mit der Energie des jeweiligen Krankheitsprozesses zusammen. Auch

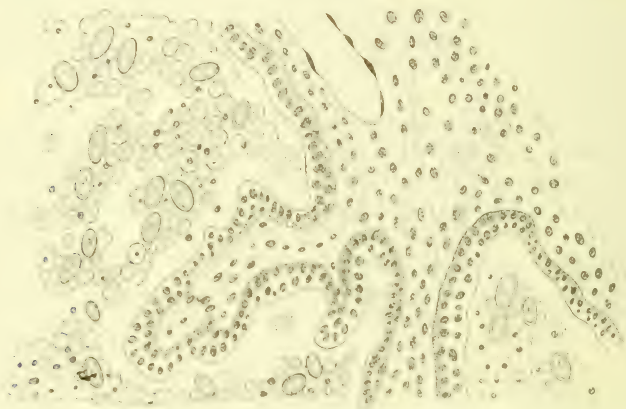


Fig. 58. Schnitt durch eine Kaninchenleber mit Koccidiencysten nach Thoma aus Kitt.

die nicht an feste Regeln gebundene Zahl von Kernteilungen des Parasiten könnte dafür angeführt werden, dass man auf die Beschaffenheit des Restkörpers keine Eintheilung der Species bei den Koccidien wird gründen dürfen.« Von den Tausenden von Dauercysten der Kaninchenleber gelangt nur ein Bruchteil in die Außenwelt, wo sie, sofern sich ihr Inhalt schon ballenförmig von der äußeren Umhüllung zurückgezogen hat, sporulieren, sonst gehen sie, wie schon Leuckart nachgewiesen hatte, zu Grunde. Pfeiffer »züchtete« diese weiteren Stadien in Wasser, Salzwasser, Thymolwasser, Methylenlösung u. s. w.

Die Koccidienkrankheit zeichnet sich durch 1—2 Wochen andauerndes Fieber und Diarrhöe, die mit Abmagerung verbunden sind, aus, die Schleimhäute sind gelb verfärbt und aus Nase und Mund fließt beständig ein gelblicher Schleim heraus. Die Leber ist stark vergrößert und zeigt am Durchschnitt dichtliegende hirse- bis haselnussgroße grauweiße Knoten, die von einer Kapsel umgeben sind, die nicht selten eine schmierige Masse von fettartig degenerierenden Epithelien und Leukocyten enthält.

Die Knoten entstehen aus umgewandelten Gallengängen, um die sich in konzentrischer Weise Bindegewebeschichten anlagern. Das Gallen-

epithel ist stellenweise völlig zerstört, während an anderen Stellen Wucherungen eintreten. In den Zellen sind verschiedene Entwicklungsstadien der Koccidie nachweisbar. Innen liegen die Oocysten.

Der Darmkanal, besonders der Blinddarm, ist gleichfalls affiziert und in der Umgebung der Lieberkühnschen Drüsen machen sich entzündliche Infiltrationsprozesse bemerkbar (Winograff). Auf der Höhe der Infektion ist fester Kot nicht vorhanden und die Darmwandungen sind mit einem grüngelben Schleimüberzug bedeckt.

Die Bindegewebswucherung um die Cysten betrachtet L. Pfeiffer als einen Heilungsversuch von seiten des Wirtes. Kaninchen, die die Krankheit überstanden haben, enthalten noch meistens die Oocysten, die erst nach und nach ins Freie gelangen und am längsten im Blinddarm und in der Gallenblase verweilen.

Der Inhalt der Koccidientumoren kann später auch ganz entleert werden, worauf das Lebergewebe sich narbig zurückzieht. Manchmal treten hier auch Verkalkungsvorgänge ein. — In einer vor kurzem erschienenen Arbeit macht Metzner weitere Angaben über die Sporenbildung. Dieser Autor hat das Eindringen des Coccidium cuniculi in das submucöse Gewebe häufig beobachtet und zwar besonders in der Tunica propria des Coecum, des Processus vermiformis und des Kolon wie auch im Dünndarm. Metzner tritt dagegen auf, dass man die Cystengröße als Unterscheidung zwischen Leber- und Darmkoccidien verwendet, da diese sehr variabel ist und spricht sich für die Vereinigung beider Formen aus. Er bebeschäftigt sich besonders mit der Darstellung der exogenen Sporulation, die derartig ins Werk gesetzt wird, dass nach mehreren Kernteilungen des Sporonten primär gleichzeitig in normalen Fällen vier kernhaltige Teilkugeln entstehen, die noch einen Restkörper (Cystalreliquat) bilden. Aus jeder Kugel bildet sich eine sog. Pyramide, wobei ein Körperchen — das Schneidersche Körperchen — abgestoßen wird. Die Teilstücke runden sich dann ab und bilden die Sporoblasten, die die sog. Ellipsoïden bilden, aus denen unter Kernteilung zwei Sporozoïten hervorgehen. Indem noch eine Membran abgeschieden wird, wird die mit einer »Mikropyle« ausgestattete Sporocyste gebildet. Die Sporulation wird bei Luftzutritt in 60 Stunden beendet, Verzögerungen treten bei Sauerstoffmangel oder in einer CO_2 Atmosphäre ein. Pankreassaft von Kaninchen und Hunden macht im Gegensatz zum Magensaft die Sporozoïten, die durch Eigenbewegungen zuerst durch die Mikropyle der Sporocysten, dann der Oocyste ausschlüpfen, frei. In dieser Art der Entwicklung besteht nach Metzner zwischen Darm- und Leberkoccidien kein Unterschied; auch gelang eine direkte Infektion des Darmes mit Leberkoccidien; den Unterschied zwischen Coccidium oviforme und Coccidium perforans muss man demnach fallen lassen. Diese Angabe wendet sich zunächst gegen die ältere von Railliet & Lucet, die Coccidium perforans für eine selbstständige Art hielten, da dieses bei der Sporoblastbildung nur einen Restkörper besitzen soll. Auch Rieck unterscheidet noch zwei Arten.

Auf das Coccidium oviforme wird auch die rote Ruhr des Rindes (Dysenteria haemorrhagica coccidiosa), die besonders in der Schweiz beobachtet wurde, zurückgeführt. Diesbezügliche genauere Feststellungen rühren von Pröger & Zürn aus dem Jahre 1877 her. Zschokke, Hess & Guillebeau verfolgten die Entwicklung der Koccidien weiter. Die Parasiten werden nach Guillebeau durch das Trinkwasser aufgenommen. Die mit dem Kot nach außen gelangenden Oocysten produzieren nach vier Tagen bei 15—18° die typischen vier Sporen mit zwei Sichel-

körpern und einem kleinen körnigen Restkörper. Ohne Sauerstoffeinfluss unterbleibt in Düngerhaufen die Entwicklung, wohl aber geht sie vor sich, sobald durch anhaltende Regengüsse die Kotmassen gelockert und zerteilt werden. Die Oocysten werden dann in die Pfützen und kleinen Lachen der Hochweiden übergeführt und gelangen auf die oben angedeutete Weise in den Dickdarm, in dessen Epithelien die Sporozoïten eindringen und sie zerstören. Zschokke fand in einem 1 mm langen Stück Schleimhaut 1500 Koccidien. Guillebau & Hess konnten experimentell ein Enteritis hervorrufen. Die Inkubation betrug drei Wochen. Eine Art von Schizogonie (?) konnte von den Forschern im Laboratorium bei einer Temperatur von 39° C im Eiweiß, dem etwas Borsäure zugesetzt wurde, angebahnt werden. Die Erkrankungen sind besonders im August und September sehr häufig, die schweren Fälle nehmen nach zwei Tagen einen tödlichen Ausgang; im allgemeinen gehen 2—4 % der befallenen Tiere zu Grunde. In trockenen Jahren soll die Krankheit seltener sein.

Die kranken Tiere haben ein hohes, mit Schüttelfrost verbundenes Fieber, das mit Abmagerung verbunden ist. Die Augenlider sind geschwollen, die Augen liegen tief und die Schleimhäute sind blass. Heilung kann in 8—10 Tagen, oder aber erst in 2—3 Wochen erfolgen. Die Koccidiencysten (10—20 μ) kann man in den blutigen Faeces feststellen. Anatomisch konnten in der Schleimhaut zahlreiche Hämorrhagieen nachgewiesen werden; ihr Inhalt ist eitrig blutig. Von den Autoren wird prophylaktisch Trockenfütterung, Reinhaltung des Trinkwassers, Isolierung der kranken Tiere, Vernichtung des Kotes u. s. w. empfohlen; mit Erfolg wurde Kreolin oder Lysol mit Milch in Anwendung gebracht, auch Klystiere erwiesen sich als zweckmäßig.

Litteratur.

Ueber die »rote Ruhr«.

Zschokke. Schweizer Archiv für Tierheilkunde. 1892. Bd. 34, S. 1, 49, 105.
Hess, ferner Guillebeau ebendort 1893 und 1894.

Uebertragungen des Coccidium cuniculi auf den Menschen sind gleichfalls, wenn auch selten, beobachtet worden. So berichtet Altmeister Leuckart von vier derartigen Fällen und zwar dem Fall von Gubler (in 20 Geschwülsten der Leber eines Steinbrechers), von Dressler (hirsekorngroße Cysten mit Koccidien in der Leber), Sattler (Koccidien in einem erweiterten Gallengange), Perls (nach einem Präparat der Sömmering'schen Sammlung); Silcock fand bei der Sektion eines 50jährigen Kranken in der Leber zahlreiche Herde mit entzündlich veränderter Umgebung, in denen Koccidien und zwar sowohl in den Gallengangsepithelien als auch in den Leberzellen nachgewiesen werden konnten.

Andere Fälle von Koccidien beim Menschen sind nicht genau genug untersucht und bedürfen noch sehr der Bestätigung (Podwyssotzki: Caryophagus hominis). Zweifelhaft ist auch der von Thomas mitgeteilte Fall; der genannte Autor beobachtete im Gehirn einer 40jährigen Frau eine erbsengroße Neubildung, die eine Knochenmasse umgab, während in ihr selbst ovoïde Körperchen (Koccidien) in nekrotischer Masse eingebettet enthalten waren. Mac Farland giebt 20 Fälle von Koccidiose beim Menschen an.

Litteratur.

Blanchard, R., Les coccidies et leur rôle pathog. Causeries scientif. d. l. soc. zool. de France, 1900, Nr. 5.
Braun, Die tierischen Parasiten. Würzburg 1903.
Doflein, F., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1901.
Gubler, Gaz. méd., Paris 1858, p. 657.
Leuckart, Die menschl. Parasiten, I. Aufl. 1863 und II. Aufl. 1879.
Podwyssotzki, Ueber die Bedeut. der Koccidien in der Path. der Leber des Menschen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889, S. 41.
Silcock, A., Case of parasit by psorospermia. Transact path. soc. London, vol. 21, 1890, p. 320.
Thomas, J. J., A case of bone formation in the humane brain due to the presence of Coccidia oviformia. Journal of the Boston soc. of the med. sciences, vol. 7, 1899, p. 167—169. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1900.

Ueber Coccidium cuniculi.

Barrois, Th., La psorospermose coccid. hep. d. Lapin. Rev. biolog. du Nord, t. 2, p. 166, 1889.
Felsenthal & Stamm, Veränd. in d. Leber u. Darm bei d. Coccidienkrankh. der Kaninchen. Virchows Arch. f. path. Anat., Bd. 132, 1893.
Handfield, J., Examen microscop. d'un foie lapin alteré. Arch. d. anat. gen. et d. physiologie, Paris 1846.
Lieberkühn, Ueber Psorospermien. Müllers Archiv 1854.
Metzner, Untersuch. an Coccidium cuniculi. Archiv für Protistenkunde, Bd. 2, 1903. Dort weitere Litteratur.
Malassez, La psorospermose du Lapin. Archiv. d. méd. expérim., Bd. 3, 1891.
Nasse, Ueber die eif. Zellen d. tub. Ablag. in den Gallengängen der Kaninchen. Müllers Archiv f. Anat. u. Phys., 1843.
Pfeiffer, D. Protozoën als Krankheitserreger. 1891.
Pianese, G., Le fasi di svil. del Cocc. ovif. Arch. d. paras., t. 2, 1899.
Podwyssotzki, Zur Entw. d. Cocc. ovif. als Zellschmarotzer. Bibl. med. Kassel, 1895.
Railiet & Lucet, Dév. expérim. d. Coecid. d. epith. etc. Compt. rend. d. la soc. biol., 1891.
Rieck, M., Sporozoën als Krankheitserreger bei Haustieren. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Path., Bd. 14, 1888.
Rivolta, S., Delle cellule oviformi dei villi del cane. Stud. fatti nel gabinetto d. anat. pathol. d. R. scuola sup. veterin. d. Pisa 1877.
Roloff, U. d. s. Psorospermienknoten in d. Leber etc., Archiv f. path. Anat., Bd. 43, S. 512, 1868.
Schmidt, M., Die Krankheiten der Nagetiere. Deutsche Zeitschr. f. Tierheilkunde, Bd. 2, 1876.
Schneider, A., Arch. d. zool. expér., ser. I, t. 4, 1875, ser. I, t. 9, 1881, t. 10, 1882.
Simond, L'évolut. d. Sporoz. d. genre coccid.. Ann. Pasteur, 11 annèe 1897.
Stieda, Ueber Psorospermien d. Kaninchenleber. Virch. Arch., Bd. 32, p. 132, 1865.

Coccidium hominis Rivolta.

Diese Form könnte mit dem Coccidium perforans, das Kjellberg beschrieben hatte, identisch sein, und es ist fraglich, ob es nicht dem Darmepithelcoccidium des Kaninchens, das Remak zuerst entdeckt hatte, gleichzustellen ist; ist dies aber, was sehr wahrscheinlich ist, der Fall, so muss man weiter die Frage in Erwägung ziehen, ob das C. perforans nicht identisch mit dem C. cuniculi ist, die neueren Untersuchungen von Metzner sprechen wie schon bemerkt eher gegen eine Unterscheidung der Leber- und Darmkoccidien.

Beim Menschen hat Eimer bei zwei Leichen in den Darmepithelzellen Koccidien gefunden. Raillet & Lucet fanden ferner in den Faeces einer Frau und eines Kindes Koccidiencysten.

Auch im Darm der Ziegen, Schweine, Pferde wurden ähnliche Koccidien gefunden.

Litteratur.

Curtice, Journal of comp. med. a. veterin. Archiv 1862.
Eimer, Die ei- u. kugelf. Psorosp. d. Wirbeltiere, 1870.
Kjellberg, Arch. path. Anat., vol. 18, p. 523, 1860.
Maske, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., S. 28. 1893.
Nocard, Transact. of the 7. internat. Cong. Hygiene, vol. 1, p. 93, 1891.
Raillet, Tract. zool. med. et agric., II. éd., 1893, p. 140.
Rivolta, Stud. fatt. nel gabinetto d. Anatom. patol. di Pisa 1877.

Coccidium bigeminum Stiles.

Dieses von Stiles genauer untersuchte Coccidium ist durch zwei stets vereinigte Cysten ausgezeichnet, die aus der Teilung einer Oocyste hervorgehen, deren Teilstücke dann vier Sporen bilden. Größe 8—15 μ. Man findet es extraepithelial in den Darmzotten der Hunde, Katzen und Iltisse. Gelegentlic hwurde es auch beim Menschen beobachtet (Virchow, Grunow). Doch ist der Entwicklungscyklus dieser Art sehr mangelhaft bekannt. Dieses Coccidium scheint zuerst Finck 1854 beobachtet zu haben, er beschrieb es als »Corpuscules gemines«, Rivolta beschrieb es als Cystospermium villorum intestinalium canis, Railliet & Lucet 1891 nannten es coccidie geminée.

Litteratur.

Grunow, Ein Fall von Protozoën (Coccid.?) Erkrankung des Darmes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 45, 1901.
Labbé, Tierreich, 5. Lieferung, Sporozoa, S. 67.
Stiles, W., Notes on paras. Journ. of comp. med. and vet. arch., vol. 13, 1892, p. 517.
Virchow, Arch. f. path. Anat., Bd. 18, 1860. S. 523.

Blanchard beschreibt in Les coccidies et leur rôle pat. Causeries scientif. d. 9. soc. Zool. de France 1900 No. 5 noch zwei, allerdings nur mangelhaft bekannte Koccidienformen, die beim Menschen vorkommen, zunächst die

Eimeria hominis 1895. Künstler & Pitres fanden in Bordeaux bei einem Fall von Pyothorax Koccidienformen in der durch Thoraxcentese entleerten Flüssigkeit; es waren dies spindelförmige Körper von variabler Größe, die Blanchard für Merozoïten hält, daneben wurden auch große kuglige bis ovale Cysten wahrgenommen.

An diese Formen schließen sich dann die zweifelhaften als Coccidioides bezeichneten Formen, die im Unterhautbindegewebe schmarotzen und hier lupusartige Veränderungen hervorrufen. Blanchard schlägt vor, sie Coccidioides immitis Rixford et Gilchrist 1897 zu nennen.

Bei einem 40jährigen Mann bildeten sich nach den eben genannten zwei Autoren am Halse Knoten aus, die nach 8—9 Jahren auch die benachbarten Drüsen ergriffen haben. Bei der Obduktion war die Lunge, Leber und Niere angegriffen, beide Augen fielen der Zerstörung anheim. In dem Gewebe fand man 16—30 μ große Parasiten mit granuliertem Protoplasma, der Kern war nicht nachweisbar. Die Form vermehrt sich durch »Schwärmsporen« (?); in der Haut fand man sie besonders im oberen und mittleren Teile der Lederhaut. Tierexperimente ergaben insofern positives Resultat, als nach subkutaner Ueberimpfung beim Kaninchen Abszesse auftraten, die sechs Monate anhielten.

Der zweite beobachtete Fall unterschied sich von dem ersten durch seinen akuten Verlauf, der Patient verschied drei Monate nach dem

Auftreten des Ausschlages. Leider konnte hier keine Obduktion vorgenommen werden. Der Parasit unterschied sich vom ersteren dadurch, dass er zwar ein granuliertes Protoplasma, aber zahlreiche Vakuolen besaß. Größe 20—35 μ. Der Parasit wird Coccidioides pyogenes genannt. Er erzeugte keine tuberkelähnlichen Knoten, sondern nur akute Entzündungen. Einen ähnlichen Fall beobachtete WERNICKE im Jahre 1892 in Buenos Ayres.

Litteratur.

RIXFORD & GILCHRIST, Two cases of protozoan (coccidioidal-)infection of the skin and other organs. John Hopkins hospital reports, vol. 1. — Dies., A second case of protozoan infection. Ref. in Centralbl. f. Bakt., S. 813, Bd. 21, 1897.

WERNICKE (Ueber einen Protozoënbefund bei Mycosis fungoides, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 1892, S. 895) fand mit seinem Schüler POSÁDA in mycosis-fungoides-kranken Hautstücken koccidienartige Körper, die von gelblicher Farbe waren und in bis 30 Kerne führenden Riesenzellen vorkamen (Größe 3—30 μ). Der Cysteninhalt enthielt ein granuliertes Protoplasma und war manchmal »segmentiert«. Der Entwicklungsgang des Parasiten wurde nicht ermittelt. Die Koccidien färbten sich am besten mit Vesuvglycerin.

Coccidium avium. (SILVESTRINI & RIVOLTA.)

LÉGER rechnet auch die Pfeifferella in den Entwicklungskreis dieser Form und demnach hätten die ungeschlechtlichen Formen, die die Autoinfektion besorgen, die Größe von 40 μ. Die geschlechtlichen Vorgänge sind für diese Form gleichfalls schon ermittelt worden, sie bieten nichts Abweichendes dar. Die grünlichen Oocysten enthalten nach LABBÉ chromatoïde und plastische Granula, sie kommen in drei Gestalten vor: oval (24—36 μ), birnförmig und kugelig (24 μ). Ein kleinerer Restkörper (Cystalreliquat) ist vorhanden. Die Entwicklung dauert 2—3 Tage. Die Form schädigt das Hausgeflügel und kommt besonders im Darmepithel der Hühner, Gänse, Enten, Truthühner, Fasanen u. s. w. vor und ruft oft ganze tödlich verlaufende Epidemieen hervor.

SJÖBRING beschreibt eine Koccidieninfektion der Fasanen, die vermutlich hierher gehört; sie raffte besonders die jungen Tiere dahin, die an einer heftigen katarrhalischen, nicht hämorrhagischen Entritis, verbunden mit Verfettung der Leber und Niere litten. M. FADYEAN untersuchte gleichfalls eine durch Coccidium tenellum hervorgerufene Seuche. Eine eigenartige Erkrankung der Truthühner (black head) beschreibt SMITH, doch führt er die Ursache derselben auf Amöben und zwar auf A. meleagridis n. sp. zurück, es ist aber fraglich, ob auch hier nicht eine Coccidiosis vorlag. Die Hühner litten an Diarrhöe und magerten stark ab. Die Blinddärme zeigten Verdickungen, auch war die Leber angegriffen. Auf Schnitten zeigte die Mucosa und Submucosa tiefer greifende Veränderungen, in dem proliferierenden adenoïden Gewebe waren die Parasiten.

Litteratur.

LABBÉ, Tierreich. 5. Lief. Sporozoa, S. 68, 1899 (weitere Litt.).

PERRONCITO, Annali Accad. agricult. Torino, vol. 19, 1876.

RAILLET & LUCET in Compt. rend. soc. biol., vol. 43, 1891 u. in Bull. soc. zool. France, vol. 16, 1891.

RIVOLTA, Giorn. Anat. Fisiolog., 1878.

SJÖBRING, N., Beiträge zur Kenntnis einiger Prot. C. f. Bakt., Bd. 22, 1897, S. 675.

SILVESTRINI & RIVOLTA, Giorn. Anat. fisiolog., 1873.

SMITH, T., An infections disease among turkeys caused by protozoa. Bull. Nr. 8. Bureau of animal. ind. U. S. Depart. of Agricult., 1895, p. 7—39. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 1895.

ZÜRN, Krankheiten d. Hausgefl., 1892.

Beim Hausgeflügel kommen ferner noch zwei genauer beschriebene Koccidien vor, und zwar das

Coccidium truncatum Railliet et Lucet,

von dem nur die Sporogonie bekannt ist. Größe der mit einer Mikropyle ausgestatteten Oocysten: 10—20 μ Länge, 13—16 μ Breite. Das Coccidium kommt in der Niere der Hausgänse vor; die erkrankten Tiere büßen schließlich das Vermögen des Stehens ein und liegen mit gespreizten Beinen auf dem Rücken.

Litteratur.

Labbé, Sporozoa. Das Tierreich 1899.
Pfeiffer, Protozoen als Krankheitserreger. 1891.
Railliet & Lucet, Compt. rend. soc. biol., vol. 43, 1891.

Coccidium pfeifferi Labbé.

Schmarotzt im Darmepithel der Taube (Columba domestica et Turtur turtur [L.] F. auritus) und ruft hier schwere Enteritisepidemieen hervor. Die sphärischen oder nahezu sphärischen Oocysten, in denen sich die Sporen in drei Tagen entwickeln, sind 16—18 μ groß. Sie werden massenhaft in den flüssigen Faeces gefunden.

Litteratur.

Labbé, Arch. zoolog. expérim., ser. 3, vol. 4, p. 548, 1896.
Pfeiffer, L., Protozoen als Krankheitserreger. II. Aufl., 1891.

II. Unterklasse Neosporidia.

Die Sporozoën dieser Unterklasse werden auf den Vorschlag Schaudinns hin Neosporidia genannt, weil sie im Gegensatz zu den Telosporidien während des ganzen vegetativen Lebens Fortpflanzungskörper erzeugen. In letzter Zeit hat jedoch ohne allerdings die Zusammengehörigkeit der Cnidosporidia und Sarcosporidia zu bestreiten, Stempell darauf hingewiesen, dass manche Mikrosporidien wie die Thelohania mülleri auch nur am Ende ihres Lebens Dauersporen produzieren. Demnach scheint die Begründung dieser Klassifikation selbst etwas problematisch geworden zu sein. Diese Sporozoën sind im erwachsenen Zustand vielkernig. Bei der Sporenbildung zerfällt der Körper in mehrere sogenannte Pansporoblasten, die Sporoblasten erzeugen, in denen wiederum die Sporen entstehen. Die Morphologie und Biologie der Neosporidien ist bis jetzt wenig erforscht.

Sie zerfallen in 2 Ordnungen:

I. Cnidosporidia.
II. Sarcosporidia.

I. Ordnung Cnidosporidia.

(Myxo- und Microsporidia.)

Die Form der Cnidosporidia ist sehr wechselnd und mannigfach und es muss eben aus diesem Grunde auf die Darstellung der einzelnen Formen hingewiesen werden.

Die Größe schwankt zwischen 10—140 μ, Sphaeromyxa balbianii erreicht sogar die Größe von 4—5 mm. Die Cysten der gewebschma-

rotzenden Arten sind 1—3 mm groß und die von ihnen erzeugten Geschwülste nuss-, ei- bis apfelgroß. Das Protoplasma ist grau oder milchweiß, bei manchen Formen infolge der verschiedenen Einschlüsse grünlich oder gelblich verfärbt.

Auch hier kann man ein Ekto- und Entoplasma unterscheiden; das erstere ist bei den freilebenden Myxosporidien überall fast mit Leichtigkeit nachweisbar.

Das Ektoplasma besitzt die Funktion der Lokomotion und soll außerdem eine festere Hülle um das rigidere Entoplasma bilden; die erstere Eigenschaft äußert sich in der bisweilen lebhaften Pseudopodienbildung, von der THÉLOHAN und COHN annehmen, dass sie nur vom Ektoplasma

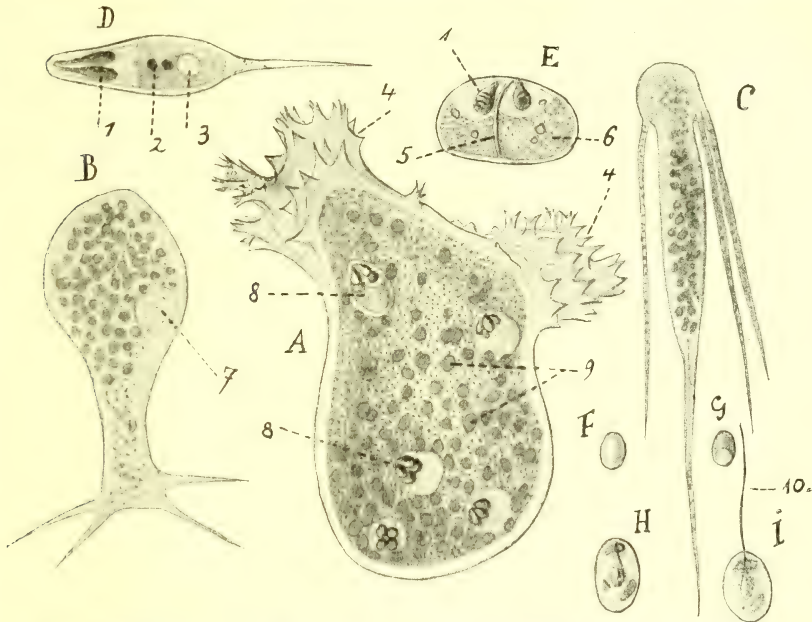


Fig. 59. Formen von Knidosporidien und ihren Sporen (nach LANG). *A* Chloromyxum leidigi. *B* u. *C* Lepthotheca agilis. *D* Spore von Hennequya psorospermica. *E* Spore von Leptotheca agilis. *F—I* Nosema bombycissporen. — *1* Polkapsel, *2* Kerne, *3* Vakuole, *4* Pseudopodien, *5* Naht, *6* Protoplasma, *7* Pansporoblast, *8* Sporen, *9* gelbe Tröpfchen, *10* ausgestoßener Polfaden.

aus stattfindet. DOFLEIN hat bei einigen Formen breite, lappige Pseudopodien beobachtet, an denen die gesamte Körpersubstanz beteiligt war. Außer den rein amöboïden Bewegungen vermögen einzelne Formen, wie die Leptotheca agilis auch plötzliche Kontraktionen auszuführen, durch die sich die besagten Formen nach Art mancher Gregarinen wie der Monocystiden vorwärtsbewegen. Manche Formen bewegen sich mit ihren Pseudopodien in der Weise, dass sie sich gleichsam durch sie vorwärts stemmen. Außer den hier angedeuteten Bewegungsweisen, die zum Teil mit denen der Diatomeen und Gregarinen verglichen werden könnten, giebt es noch verschiedene Lokomotionsmodi.

Das Entoplasma ist lockerer, grobvakuolärer als das Ektoplasma und enthält verschiedenartige Einschlüsse. THÉLOHAN hielt nach ihrem mikrochemischen Verhalten der Osmiumsäure gegenüber einerseits die im

Entoplasma vorkommenden Tropfen für Fettsubstanzen, andererseits für naheverwandte Stoffe, die in Osmiumsäure nur nachdunkeln und in Alkohol, Aether, Benzin u. s. w. löslich sind. Doflein konnte nur fettartige Substanzen feststellen. Neben diesen Einschüssen kommen ab und zu bei manchen Formen Vakuolen und Hämatoïdinkrystalle im Plasma vor. Die Kerne sind meist in größerer Zahl vorhanden. Der Kern besitzt eine deutliche Kernmembran, ein netzartiges Kerngerüst und einen »Innenkörper«, den sogenannten »chromatischen Nucleolus«. Der Kern teilt sich am Wege einer einfachen Karyokinese, wobei die Kernmembran nicht zu schwinden scheint. Typische Spindeln nach Art der Micronucleusspindeln der Infusorien hat Thélohan beobachtet und abgebildet. Bezüglich der Entwicklung muss man auch hier zwischen einer multiplikativen und einer propagativen Fortpflanzung scharf unterscheiden. Die erstere dient für die oft sehr reichhaltige Vermehrung der Parasiten innerhalb desselben Wirtes. Eine Art von multiplikativer Fortpflanzung durch Knospung hat zuerst Cohn bei Myxidium lieberkühni beobachtet. Diese Art der Fortpflanzung soll dem genannten Autor zufolge besonders in den Wintermonaten erfolgen. Nebst dieser Knospung hat Doflein noch eine Teilung des Mutterindividuums in zwei gleich große Tochterindividuen beobachtet, für die er den Ausdruck »Plasmotomie« vorschlägt.

Die propagative Entwicklung beginnt damit, dass sich um jeden Kern eine Plasmaportion ansammelt, die vom übrigen Myxosporidprotoplasma umgeben und scharf gesondert ist und die Pansporoblast genannt wird; der Kern der Pansporoblasten teilt sich in 8—10, seltener 14 Tochterkerne. Der Pansporoblast zerfällt sodann in 2 Sporoblasten, die nur 3—6 Kerne enthalten, da 2 Kerne als Reduktionskerne ausgestoßen werden. Enthält der Sporoblast nur 3 Kerne, so sondert sich um jeden Kern abermals das Protoplasma und in zwei derartigen Protoplasmapartieen entstehen eigenartige Organellen, die sogenannten Polkapseln, während in der restlichen Protoplasmaportion sich der Kern in 2 Teile teilt und aus sich den sogenannten Amöboïdkeim hervorgehen lässt.

Inzwischen hat der Sporoblast außen eine zweiklappige Hülle abgesondert und sich in eine Spore umgewandelt. Die Zahl der Sporen ist bei manchen Formen eine sehr beträchtliche, bei einigen wenigen Arten werden aber nur 2 Sporen gebildet. Diese Formen bilden die disporen Arten, die sich den Koccidien insoferne mehr anschließen als bei ihnen die Fortpflanzung eine Art von Abschluss des vegetativen Lebens darstellt, zumal in dem Pansporoblasten keine aktiven Kerne mehr übrigbleiben. Kopulationszustände, sowie irgendwelche geschlechtliche Vorgänge wurden bis jetzt nicht beobachtet und der Entwicklungskreis der geschilderten Parasiten ist derzeit noch recht hypothetisch.

Die Infektion mit Myxosporidien erfolgt nach Thélohans Versuchen per os. Unter dem Einfluss der Darmsäfte des bezüglichen Tieres öffnet sich die Schale, aus der dann der Amöboïdkeim herauskriecht und nach Doflein vermutlich die Darmwand durchdringt, um sodann in den Kreislauf zu gelangen, von wo er durch die feinen Kapillarnetze in die Leber, Niere und in die Keime gelangt; in die Gallenblase, wo auch zahlreiche Formen häufig gefunden werden, mag er durch eine Wanderung längst der Epithelien hineingelangen.

Die Myxosporidien schmarotzen in Würmern, Arthropoden, Moluskoïdeen und Wirbeltieren und hier vornehmlich in den Fischen wie

Plagiostomen und Teleosteiern; GURLEY führt 66 Fischarten an, bei denen diese Parasiten konstatiert wurden.

Unter den Fischen und Arthropoden rufen sie ganze Epidemieen hervor, denen viele Individuen zum Opfer fallen — es sei nur auf die Pebrinekrankheit der Seidenraupen, an die Barbenepidemieen in der Mosel, Maas u. s. w. hingewiesen.

Ueber die geographische Verbreitung der Myxosporidien bringt DOFLEIN einige Angaben. Was den Sitz der Parasiten und ihre pathologische Wirkungsweise anbelangt, so können wir mit den meisten Forschern auf diesem so schwierigen Gebiete einen Unterschied zwischen freien Formen, die in der Gallen-, Harnblase und den Nierenkanälchen schmarotzen, und solchen, die Zell-, sowie Gewebsschmarotzer sind (Histozoaires und Cytozoaires), unterscheiden. Als freie Formen sind in der Gallen- oder Harnblase der Fische die Parasiten als lichtbrechende Körperchen schon mit dem freien Auge manchmal wahrnehmbar, die Harnblase besitzt oft einen orangegelben Schleimhautüberzug. In den Geweben sind sie entweder in Cysten eingeschlossen oder kommen in der Art einer diffusen »Infiltration« (THÉLOHAN) vor. In beiden Fällen kommt es zu entzündlichen Reaktionen von seiten der Gewebsteile des Wirtstieres, obzwar auch Ausnahmen bekannt sind. Bei der diffusen Infiltration werden die Wirtszellen auseinandergedrängt und die derart entstandenen Lücken durch die Parasiten ausgefüllt, die auf diese Weise mit jenen eine Art von Gemenge zu bilden scheinen. Bezüglich der befallenen Gewebe ist zunächst zu erwähnen, dass sie im Oberhautepithel, sowie Darmepithel nur gelegentlich vorkommen und zwar findet man dann meist nur einzelne Sporen. Häufig kommen sie im Bindegewebe, im Peritoneum, im Bindegewebe der Nerven, der Leber, der Muskeln u. s. w. vor, in Knochen und im Knorpel wurden sie bis jetzt noch nicht nachgewiesen (einer mündlichen Mitteilung von Dr. MARIANNE PLEHN zufolge soll dies aber auch hier der Fall sein).

Als höchst interessante Zellschmarotzer wurden die Myxosporidien in den Spermatoblasten der Alcyonella fungosa, in den Ganglienzellen des Lophius, in fast allen Zellen der Seidenraupe und vielfach in den Muskelzellen beobachtet. Die Muskelfasern unterliegen meistens der hyalinen Degeneration, die Fibrillenbildung wird undeutlich, die Querstreifung gerät in Verlust und die Sarkoplasten wandeln sich oft in die sogenannten Sarkolyten um. — Manche sehr junge Stadien dieser intracellulären Parasiten haben eine gewisse Aehnlichkeit mit den Einschlüssen, die in den Krebszellen gefunden werden, doch sind gerade diese Stadien in der Entwicklungsgeschichte der Myxosporidien recht kontrovers und es bedarf noch erneuerter genauer Nachuntersuchungen, ehe man sich auf derartige mehr als vage Vergleiche einlassen darf.

Die Cnidosporidia oder Myxosporidia im weiteren Sinne werden nach der Beschaffenheit ihrer Sporen in 2 Unterordnungen eingeteilt:

I. Myxosporidia (s. s.). Der Pansporoblast enthält 2 Sporen mit 1—4 Polkapseln.

II. Microsporidia. Der Pansporoblast besitzt 4, 8 oder zahlreiche Sporen mit einer nur nach Reagentienbehandlung sichtbaren Polkapsel.

Von den Formen sollen hier nur die wirtschaftlich wichtigen ihre Erwähnung finden.

Technik: Zunächst empfiehlt es sich die Parasiten unter möglichst natürlichen Bedingungen lebend zu untersuchen. Für die Ausstoßung

der Polfäden geben die Autoren eine ganze Reihe von Reagentien an, wie Aether, Ammoniak, Mineralsäuren, kochendes Wasser, Glycerin u. s. w. Zum Fixieren empfehlen sich: Sublimat, Essigsäure (Sublimat 100 ccm, 50 absolut. Alk., 5 Tropfen Eisessig), Kaliumbichromatessigsäure, Pikrinessigsäure und auch die Flemmingsche Konservierungsflüssigkeit. Doflein empfiehlt auch Pikrinschwefelsäure (1 ccm konz. Schwefelsäure, 100 ccm konz. Pikrinlösung m. Wasser). Gute Färbungen erzielt man mit Boraxkarmin, Safranin oder Hämatoxylin. Schnitte: Eisenhämatoxylin, Orangenachfärbung. Ausstrichmethode anwendbar. Das Ausschlüpfen der Amöboïdkeime wird erreicht, falls man das Sporenmaterial ins Filtrierpapier einwickelt, es auf eine Schnur befestigt und das Ganze einem kleinen Fisch verschlucken lässt.

Zunächst interessiert uns die Gattung

Myxobolus bütschlii,

deren Vertreter als Parasiten besonders bei den Süßwasserfischen sehr häufig sind. Sie kommen in verschiedenen Organbezirken entweder in Form einer diffusen Infiltration vor, wobei oft das umgebende Gewebe keine

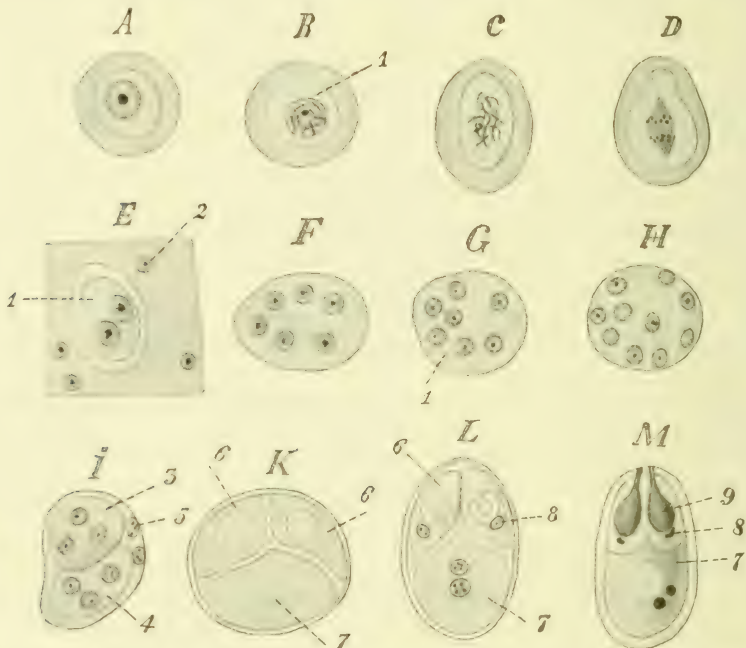


Fig. 60. Sporenentwicklung bei Myxoboliden. *A—D*, *F—I*, *L—M* von Myxobolus ellipsoides, *E—K* Myxobolus pfeifferi; *A* Pansporoblast, *B–D* Mitose dessen Kernes, *E—H* Kernvermehrung desselben, *I* Bildung 3kerniger Sporoblasten, Ausstoßung von 2 Kernen, *K—M* Bildung der Spore; *1* Pansporoblastkern, *2* Kern des Mutterindividuums, *3* und *4* Sporoblasten, *5* Restkerne, *6* Bildungszellen der Polkapseln, *8* ihre Kerne, *7* Amöboïdkeim, *9* Polkapsel (nach Thélohan).

Reaktion zeigt, oder aber es entwickeln sich sogenannte Cysten, wobei das Wirtsgewebe im Centrum degeneriert und ringsherum vom Wirt aus eine bindegewebige Kapsel oder Cyste zur Ausbildung gelangt. Der

Tod des Tieres wird zum Teil durch unbekannte toxische Wirkungen, durch den schädigenden Einfluss der sich ausbildenden Tumoren, sowie durch nachträglich sich einstellende Bakterieninfektionen herbeigeführt.

Myxobolus pfeifferi Thélohan.

Die Sporen dieser Form sind eiförmig, der Nahtrand der Kapsel besitzt einige Falten. Die Polkapseln, deren Entstehungsgeschichte noch nicht genau festgestellt ist und die vermutlich im ausgeschnellten Zustand zum Anheften und zur Verbreitung der Form dienen, sind deutlich entwickelt und schließen zwischen sich eine kleine, dreieckige eigenartige Bildung ein. Die Größe der Spore beträgt 12/10 μ.

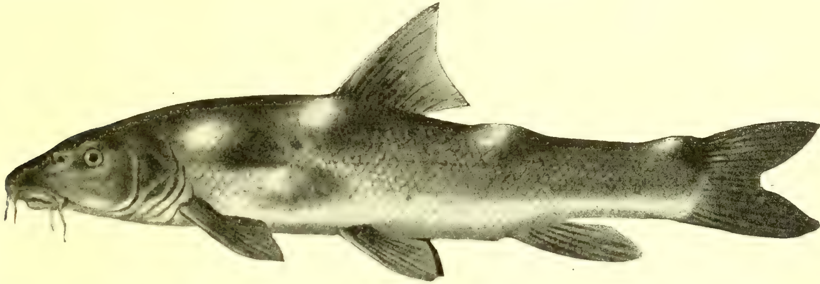


Fig. 61. Barbe mit Myxosporidienbeulen (nach DOFLEIN).

Die Art parasitiert in der Barbe (Barbus barbus L.) und ruft hier die sogenannte Barbenseuche hervor. Die jüngsten Stadien hat wohl DOFLEIN in der Leber, u. z. bald in den Zellen, bald frei im Gewebe beobachtet. Es kommen hier sehr kleine Keime vor, die alsbald wachsen und ihre Kerne vermehren. Die Kerne scheinen sich am Wege einer primitiven Mitose zu vermehren. Deutliche Myxobolusspindeln hat THÉLOHAN beschrieben. Geschlechtliche Fortpflanzung und multiplikative Vermehrung sind bis jetzt noch nicht bekannt, wie auch der Infektionsmodus viele Rätsel in sich birgt. Als harmlosen Parasit findet man den Myxobolus im Zustande der diffusen Infiltration in der Niere, in der gefährlichen Form kommt er in fast allen Organsystemen des Fisches vor, wie im Bindegewebe des Darmes, in der Niere, Milz, Leber, im Ovarium, in den Muskeln, wo er zu eigenartigen Tumorbildungen den Anlass giebt, die als ballenartige Beulen schon von außen sichtbar sind und bis Hühnereigröße erreichen. Anfangs kann dieses Myxosporid zwischen den Muskelfibrillen liegen, ohne dass es im umgebenden Gewebe irgend welche entzündliche Reaktionen auslöst, sobald aber die Muskelzelle beim fortschreitenden Wachstum durchbrochen wird, gerät das umgebende Bindegewebe in einen Proliferationszustand und schließt den Parasiten kapselartig

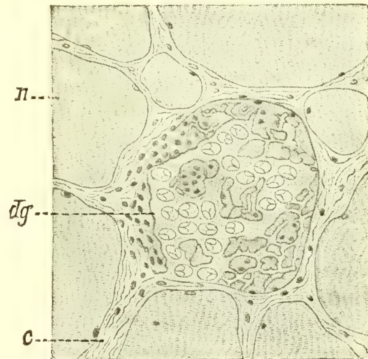


Fig. 62. Infektion der Muskelfaser der Barbe durch Myxobolus pf. n = normale Muskel, dg = infizierte Muskel, c = Bindegewebe (nach THÉLOHAN aus WASIELEWSKI).

in eine Cyste ein. Die Dicke der Cystenhülle ist bedeutenden Schwankungen unterworfen. Manche der die Cyste umgebenden Muskelzellen regenerieren, während andere gleichzeitig wie bei der Regeneration des Amphibienschwanzes degenerieren, wodurch ein recht buntes pathologisches Bild zustande kommt. In die oberflächlich liegenden Tumoren treten oft Bakterien ein und sobald jene nach außen durchbrechen und der milchige Inhalt, bestehend aus Degenerationsprodukten, Leukocyten und zahllosen Sporen nach außen abfließt, kann es dann auch zu einer neuen Infektion kommen. Aus diesem Grunde muss man die erkrankten Fische rechtzeitig entfernen und vergraben oder verbrennen. Die kranken Tiere sind, abgesehen von den Beulen auch an der Abnahme des Glanzes ihres Schuppenkleides erkennbar. Nach Doflein fällt die Wachstumsperiode des Parasiten in die Sommermonate, am Ende des Winters findet man meistens nur zahlreiche Sporen vor.

Doflein fand, dass die gesamten Barben aus allen Stromgebieten Deutschlands mit Myxobolus pfeifferi infiziert sind. Auf Grund dieser



Fig. 63. Myxobolus pfeifferi. Cyste zwischen zwei Muskelbündeln.

überraschenden Wahrnehmung, legte er sich die Frage vor, wieso es kommt, dass bis jetzt aus diesen Stromgebieten nichts von einer Barbenseuche gehört wurde? Er meint nun, dass die Moselepidemie durch eine besondere Rasse oder Varietät des Myxobolus pfeifferi hervorgerufen wurde, denn sonst wird nur die Leber oder die Niere von dem genannten Parasit angegriffen, während diese Parasitenvarietät alle Organsysteme heimsucht.

Nach Ludwig herrschte eine derartige Barbenseuche in den 70er Jahren in der Mosel und Saar und breitete sich bis zum Rhein aus. 1883—1885 wütete eine sehr heftige Epidemie unter den Barben des Flussgebietes der Maas und forderte zahllose Opfer. Auch das Gebiet der Marne, Meurthe, Aisne und Seine blieb nicht verschont. An der Maas wurden an manchen Tagen, da die Epidemie ihren Höhepunkt erreicht hatte, mehrere hundert Kilogramm Fischleichen verscharrt. Die erkrankten Fische sind leicht an ihrer Mattigkeit zu erkennen; sie schwimmen taumelnd hin und her als ob sie vom Cocculus indicus vergiftet worden wären; ihre Körperoberfläche ist verfärbt, die Muskeln sind von gallertiger Konsistenz.

Litteratur.

Cohn, Zur Kenntnis der Myxosporidien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, H. 8/9, 1902.
Doflein, Stud. z. Naturg. d. Prot. III. Myxosporidien. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat., Bd. 11, 1898.
Doflein, F., Protozoën als Krankheitserreger, 1901.
Gurley, The myxospor. or psorosp. of fish etc. Rep. U. S. comm. of fish and fisher, Washington 1894.
Labbé, Tierreich, 5. Lief., Sporozoa, S. 99.
Ludwig, H., Ueb. d. Myxosporidienkrankheit der Barben in der Mosel. Jahresber. rhein. Fischereivereines. Bonn 1888.
Mégnin, Epid. sur les barbeaux de la Meurthe. C. r. soc. biol., Paris, vol. 2, 1885.
Pfeiffer, Protozoen als Krankheitserreger, 1891. — Ders., Der Parasitismus des Epithelialcarcinoms sowie die Sarko-, Mikro- u. Myxosporidien im Muskelgewebe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 1893.
Railliet, La mal. d. barbeaux de la Marne. Bull. soc. Aquic. France, vol. 2, p. 117—120, 1890.
Thélohan, P., Bull. scient. France Belgique, vol. 26, 1895, p. 350. — Ders., Alternations du tissu musculaire dues à la présence de Myxosporid. et de microbes chez le barbeau. Compt. rend. soc. biol., Paris 1894, vol. 5.

Myxobolus cyprini Doflein.

Diesen Parasiten hat Hofer (Allgem. Fischerei Zeitung 1896) in der Niere, seltener in der Leber und Milz sogenannter »pockenkranker« Karpfen gefunden; derselbe Forscher war auch in der Lage, durch Infektionsversuche die direkte Uebertragung desselben ohne Zwischenwirte nachzuweisen. Mit dem Kote der Fische werden aus der Leber oder Niere die Sporen entleert und gelangen in den Schlamm der Teiche, um später bei der Nahrungsaufnahme der Karpfen in den Darmkanal per os zu kommen, wo die Sporen aufspringen und den sog. Amöboïd-

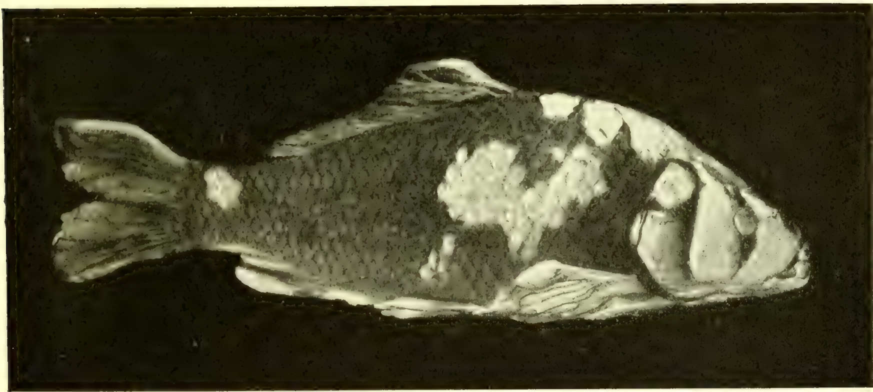


Fig. 64. Pockenkranker Karpfen (nach Doflein).

keim freilassen, der durch die Darmwand in die Niere einwandert. In den Nierenepithelzellen beobachtete dann Doflein die jüngsten, äußerst kleinen, ein bis mehrkernigen Formen. Es sind dies kleine Gebilde, die neben dem Kerne liegen und den sog. Plimmerschen Körperchen der Karzinomzellen gleichen. Sie besitzen eine dunkle und eine schwächer färbbare Hälfte; ob sie noch von einem Plasmahof umgeben sind, lässt sich nur schwer ermitteln. Später kann man einen kleinen amöboïden Zellleib unterscheiden, der stets einkernig ist; auf Grund dieser Beobach-

tung muss man annehmen, dass der 2kernige Amöboïdkeimkern noch ein unbekanntes Zwischenstadium durchlaufen hat. Der Kern zerfällt dann auf dem Wege einer primitiven Amitose, die derjenigen, welche SCHAUDINN für Foraminiferenkerne, HERTWIG und BRANDT für Radiolarien u. s. w. ermittelt haben, ähnlich ist. Es gewinnt ferner den Anschein, dass alle in den Zellen vorkommenden Keime von derartigen durch eine multiplikative Vermehrung entstandenen »Schwärmsporen« abzuleiten sind. Später findet man besonders in der Niere zahlreiche Zellinfektionen und Sporen, jedoch fast gar keine »größere Anhäufung von Myxosporidienprotoplasma«. Die Sporen haben in der Nahtebene einen breitenRand und messen in der Länge 21 μ und in der Breite 15 μ. Die Polkapseln sind 6 μ lang. Die Sporenwandung besteht aus zwei klappenartigen Schalen. Neben den Sporen und den kleinen Myxosporidienkörpern fallen zwischen den Zellen noch die sog. »gelben Körper« auf, die für diese Krankheit höchst charakteristisch sind und an denen man sie am leichtesten mikroskopisch feststellen kann; sie sind intensiv gelb,

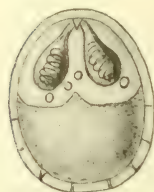


Fig. 65. Spore von Myxobolus pfeifferi (nach THÉLOHAN).

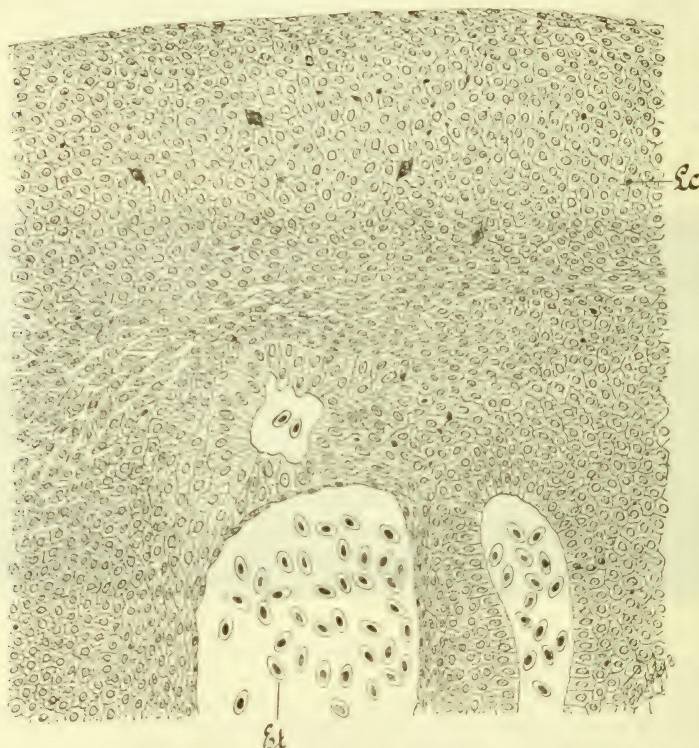


Fig. 66. Schnitt durch eine Hautgeschwulst des Karpfens (nach DOFLEIN).

seltener rötlich und enthalten im Innern oft dunkelbraune bis schwarze Pigmentkörner. Die Färbung verschwindet in verdünnter Kalilauge, sie selbst liefern aber keine Glykogenreaktion. Meist sind sie als eine Art von Fremdkörpern von einer bindegewebigen Cyste umschlossen. Die

Frage, ob diese gelben Körper dem Myxosporid oder dem Wirte selbst angehören, ist bis jetzt noch kontrovers, Thélohan, der sich um dieses Gebiet der Sporozoënkunde die größten Verdienste erworben hat, glaubt in seinem nachgelassenen Werke sich für die letztere Ansicht entscheiden zu müssen, Hofer hält sie dagegen für Einschlüsse des Myxosporidprotoplasmas. Hand in Hand mit dieser Erkrankung geht eine Veränderung der Haut vor sich, indem an den verschiedensten Stellen des Körpers milchig getrübte Flecken auftreten und die sog. »Pockenflecke« darstellen. Rücksichtlich dieses zu Irrtümern leicht Anlass gebenden Terminus sei darauf hingewiesen, dass diese Bildungen mit der menschlichen Variola, bei der neben dem Kern typische Degenerationsprodukte auftreten, nur eine geringe Aehnlichkeit besitzen. Bald erheben sie sich buckelartig über der Oberfläche empor, später wuchern auch von der Cutis aus Blutgefäße in sie hinein und es stellen sich entzündliche Prozesse ein, worauf ja auch die Anwesenheit der Leukocyten hindeutet. Beim normalen Verlauf der Krankheit fallen die »Pockenbildungen« von selbst ab, um sich wieder von neuem zu bilden; dasselbe tritt auch ein, sobald man sie nach Hofer künstlich entfernt.

Durch diese andauernde Erkrankung und den sog. Proliferationsprozess wird das Tier sehr geschwächt und in seinem Wachstum beeinträchtigt. Mit Sicherheit konnte bis jetzt noch nicht ermittelt werden, ob eine dauernde Ausheilung unter Umständen erfolgen kann. In der Haut kann man jedoch bei der sorgfältigsten Untersuchung keine Krankheitserreger finden, dafür waren aber die Nieren stets infiziert und Hofer sowie Doflein nehmen nun an, dass das Exkretionsgewebe der Niere durch die Parasiten zerstört wird und es zu einer Urämie kommt. In der Haut sammeln sich dafür jene Stoffe, die die Niere ausscheiden sollte, an und diese Stoffe wirken dann nach Art einiger Salze bei der sog. künstlichen Parthenogenese, derart, dass unter ihrem Einfluss die Epithelzellen sich lebhaft teilen. Lühe vertritt dagegen die Meinung, dass die untersuchten Karpfen eventuell eine Myxosporidinfektion neben der Pockenkrankheit schon erworben hatten und dass die Myxosporidinfektion nur eine Art von Prädisposition für die Pockengewebe, deren Wesen unbekannt ist, abgiebt.

Die Pockenkrankheit ist vor allem den Karpfen, seltener der Schleie eigentümlich; sie kommt fast in allen Gegenden, wo eine lebhafte Karpfenzucht getrieben wird, vor. Hofer hat sie besonders bei den böhmischen und galizischen Karpfen beobachtet, wendet sich aber entschieden gegen die Behauptung, dass »die Pockenkrankheit nach Deutschland aus dem Auslande, speziell aus dem benachbarten Oesterreich mit böhmischen und galizischen Karpfen eingeschleppt worden sei.« Sie ist nicht etwa die Folge der modernen Karpfenzucht allein, denn Gessner scheint sie einer Mitteilung aus dem Jahre 1563 zufolge schon bekannt gewesen zu sein. Immerhin scheint ihre Verbreitung in beständiger Zunahme begriffen zu sein, die thatsächlich zum Teil auf die strenge Rassenzucht, die vor allem recht schnellwüchsige Rassen einzuführen bestrebt ist, zurückgeführt werden kann. In der Natur mögen Heilungen nur in dem Sinne stattfinden, als die Infektionsherde durch Bindegewebswucherungen cystös abgekapselt und unschädlich gemacht werden. Künstlich kann man die Fische wohl nicht heilen und muss zunächst bloß die Verbreitung der Krankheit, welcher zum großen Teil der lebhafte Handel mit Satzfischen Vorschub leistet, einzudämmen trachten.

Die freiwerdenden Sporen des Myxobolus fallen auf den Boden der

Zuchtteiche und können von hier aus mit Leichtigkeit immer neue Fische, vor allem Karpfen infizieren, es empfiehlt sich daher die Teiche völlig trockenzulegen und zu kalken. Durch Austrocknung verlieren nach Hofer die Sporenkeime die Infektionskraft. Auch muss man darauf achten, dass die Laichfische frei von der Pockenkrankheit sind, sowie dass die im Handel vorkommenden Satzfische nicht mit dem erwähnten Myxosporidien behaftet sind. In diesem letzteren Sinne kann aber nur die mikroskopische Untersuchung ein entscheidendes Wort reden.

Litteratur.

Hofer, B., Die sog. Pockenkrankheit der Karpfen. Allgem. Fischereizeit., 1896, S. 2—3, 28 u. 186—187. — Ders., Ueber Fischkrankheiten. Ztschr. f. Fischerei, Jahrg. IV, 1896, S. 320—324. — Ders., Ueber die Pockenkrankheit der Karpfen. Vortrag geh. in d. General-Versamml. d. sächs. Fischereiver., 1901. Ferner die schon früher citierten Arbeiten von Gurley und Doflein.

Lühe, Ergebnisse d. n. Sporozoenforschung. 1901.

Hoferellus cyprini (Doflein).

Diese Myxosporidienform kommt frei in den Nierenkanälen des Karpfens vor. In den Zellen des Nierenepithels findet man die jüngsten Formen, die sich auf multiplikativem Wege zu vermehren scheinen; später gelangen sie in die Nierenkanälchen und produzieren hier die Pansporo-

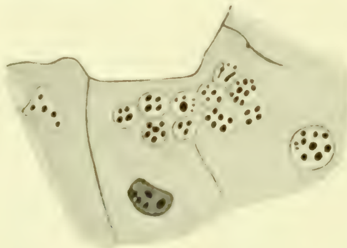


Fig. 67. Hoferellus cyprini. Nierenepithel mit jungen Stadien (nach Doflein).



Fig. 68. Spore von Hoferellus cyprini (n. Doflein).

blaste und Sporen, die stumpf pyramidenförmig sind und am Hinterende zwei Spitzen besitzen (Länge 10—12 μ, Breite 8 μ, Schwanz 2 μ). Durch das Wachstum des Myxosporidienplasmas wird manchmal das Nierenkanälchenlumen verstopft, aber sonst ist die pathologische Wirkung dieser Form unbekannt.

Litteratur.

Berg, Comunicat. Mus. Nat., Buenos Ayres 1889, p. 41.

Doflein, Studien zur Naturgeschichte der Protozoën, III. Myxosporidien. Zool. Jahrb., Abt. für Anat., Bd. 11, 1898.

Henneguya zschokkei Gurley (Myxobolus bicaudatus Zschokke).

Dieses Myxosporid ruft bei den Koregoniden blasenartige Tumoren von 32 mm Länge und 16 mm Breite hervor; es schmarotzt im Muskelzwischengewebe und wird vom Bindegewebe meistens cystenartig abgekapselt. In dem Innenraum derartiger Cysten findet sich leicht rigides Myxosporidprotoplasma mit zahlreichen Kernen, den schon gedachten Pansporoblasten und den Sporen, die vorne abgerundet, hinten

spitz sind und in einen von den beiden Schalen gebildeten Schwanzanhang auslaufen; ihre Körperlänge beträgt 10 μ, die Breite 7 μ, der Schwanzanhang, dessen beiden Hälften später auseinanderklaffen, ist 40—50 μ lang. Vorne bemerkt man an den Sporen die Polkapseln mit ihrem Spiralfaden, der terminal durch einen Porus vorgeschnellt werden kann und dann die Sporen sechs- bis zehnmal an Länge übertrifft. Der Parasit schmarozt besonders in der Muskulatur der Koregoniden Russlands und der Schweiz. Claparède und später Zchokke haben die oben geschilderten Tumoren aus dem Coregonus hiemalis Jurine und Coregonus schinzii Fatio des Genfersees, Kolesnikoff für die Koregoniden Russlands beschrieben. Braun machte diesbezügliche Angaben für den Peipus- und Ladogasee. Die Fischer des Genfersees bezeichnen diese Erkrankung der Felchen als »petite vérole des poissons«. Die Fische sind leicht an ihrer buckeligen Körperoberfläche zu erkennen; die Schuppen fallen bei ihnen sehr leicht aus und die Muskulatur degeneriert in der Umgebung der Invasionsstelle. Die Muskeln werden schwammig, grau oder violett. Das Krankheitsbild erfährt insofern noch eine Komplikation, als sich eine Bakterieninfektion einstellt und zu weitgehenden Eiterungsprozessen den Anlass giebt. Die kranken und toten Fische müssen rechtzeitig verbrannt und entfernt werden.

Litteratur.

Balbiani, Myxosporidies ou Psorospermies des poissons. Journ. microgr., 1883.

Braun, M., Referat über Ludwigs Arbeit. Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889.

Claparède, A., Lunel, G. Histoire naturelle des poissons d. bassin du Leman.

Jurine, L., Histoire des poissons d. l. Leman. Mém. soc. phys. hist. nat. Genev., 1825, I., II.

Kolesnikoff, N. T., O psorospermiakh v muskulature. Vet. Vestnik, Kharkoff 1886.

Zschokke, T., Die Myxosporidien in der Muskulatur der Gattung Coregonus Zool. Anz., Bd. 21, 1898, S. 213—214. — Ders., Die Myxosporidien d. G. Coregonus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898. — Ders., Myxobolus bicaudatus n. sp. »Mitteilungen« der naturf. Gesellschaft in Luzern, Heft 2, 1896/97.

Die Zahl der parasitischen Myxosporidien ist sehr groß, doch ist in den meisten Fällen die pathologische Bedeutung derselben nicht genau ermittelt. Es würde zu weit führen, alle die einzelnen Formen hier aufzuzählen, zumal sie meistens bei den marinen Fischen vorkommen und hier nicht so schädlich zu sein scheinen. In den vorhergehenden Zeilen wurde nur der Formen, denen eine wirtschaftliche Bedeutung zukommt, gedacht. Von einem gewissen Interesse ist noch der Myxobolus lintoni Gurley, der bei Cyprinodon variegatus charakteristische Hauttumoren erzeugt. Die Sporen sind bikonvex, linsenförmig. Länge: 13,9 μ, Breite 11 μ, Dicke 8 μ. —

II. Unterordnung Mikrosporidia.

Zeichnet sich durch zahlreiche kleine Sporen mit nur einer Polkapsel aus. Die Mikrosporidien sind mit wenigen Ausnahmen Zellparasiten. Die Pansporoblasten entstehen entweder im Innern des Körperprotoplasmas oder dieses zerfällt in jene charakteristischen Bildungen selbst. Unter den Mikrosporidien interessiert uns an dieser Stelle besonders die Nosema bombycis, der Erreger der Seidenraupenkrankheit (Pébrine).

Nosema bombycis (Nägeli).

Die kleinen ovalen mit nur einer Polkapsel versehenen Sporen dieses von Lebert 1856 beschriebenen Parasiten werden nach der üblichen Auffassung von der Raupe gefressen, gelangen auf diese Art in den Darmkanal, wo ihre Polfäden ausgestoßen werden, sie sich selbst aber öffnen und den Amöboïdkeim freilassen. Tenholt, der die Nosema als einen harmlosen Parasiten auffasste und die Pébrine auf einen anderen Erreger zurückführte, verfocht gegen Maillot wohl mit Unrecht die Ansicht, dass der Parasit nicht durch das Futter verbreitet wird. Der Amöboïdkeim durchbohrt die für den Insektendarm charakteristische Stäbchencuticula, kommt in die Darmepithelzellen oder wandert von hier in die übrigen Organe, die schließlich alle infiziert werden. In dem Plasma des Parasiten sind viele kugelige Pansporoblasten nachweisbar, aus denen zahlreiche Sporen hervorgehen; die eiförmigen Sporen sind 3 μ lang, 1,5—2 μ breit, und haben am hinteren etwas abgerundeten Ende eine Vakuole; unter der Einwirkung von Salpetersäure quellen sie stark auf, worauf die Polkapsel und der ausgestoßene Polfaden, der 10—13 μ lang ist, sichtbar wird.

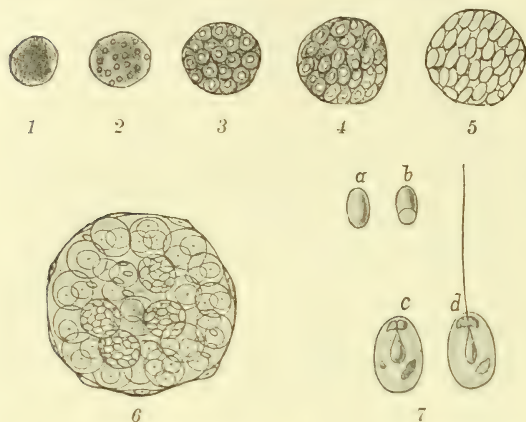


Fig. 69. Nosema bombycis. *1—5* Sporenentwicklung, *6* Infizierter Hodenfollikel, *7* Sporen, *a*, *b* frisch, *c*, *d* mit Salpetersäure behandelt nach Balbiani).

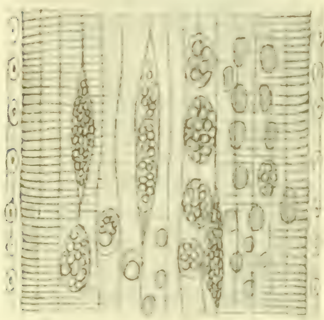


Fig. 70. Teil des Raupenmagens von Bombyx neustria mit Nosema nach Balbiani.

Die geschilderte, von Nägeli im Jahre 1857 entdeckte Nosema bombycis schmarotzt in allen Organen der Raupen von Bombyx mori, Gastropacha neustria sowie Saturnia pernyi, bei der aber die Infektion auf den Mitteldarm beschränkt zu sein scheint. Nägeli stellte die erwähnten Körperchen zu den Schizomyceten und nannte sie Nosema botulysis, Lebert taufte sie wiederum in »Panhystophyton ovatum« um. Balbiani stellte sie zuerst als »Psorospermien der Articulaten« zu den Sporozoën; trotz der großen Anzahl von Schriften die über diesen Gegenstand existieren, sind die morphologischen Verhältnisse dieses Organismus noch sehr wenig erforscht.

Die infizierten Raupen, die charakteristische Flecken am Leibe besitzen, können sich nicht recht verpuppen und sterben dann in großen Mengen ab; waren sie schwächer infiziert, so dass der Verpuppungsprozess noch zu Ende geführt werden konnte, so können dann die auskriechenden Schmetterlinge, die nach Maillot auch jene Flecken haben, die Krankheit weiter verbreiten, zumal bei ihnen die Geschlechtsorgane infizirt sind

und die Krankheit derart durch die Eier weiter »vererbt« wird. Aus den infizierten Eiern kriechen nur mit Mühe schwächliche Räupchen hervor; bei den zahlreichen Häutungen ziehen sie sich oft in charakteristischer Weise in die Länge. Das Spinnorgan bleibt bei ihnen in der Entwicklung sehr zurück.

Pasteur gebührt das Verdienst die Prophylaxe dieser Krankheit weiter ausgebaut zu haben, vor allem aber lehrte er uns, auf mikroskopischem Wege die infizierten Eier von den nicht infizierten zu unterscheiden.

Um die Erforschung der Morphologie und Biologie hat sich Balbiani, dann auch Leydig bleibende Verdienste erworben. In den Seidenbauprovinzen traten schon mehrfach heftige Epidemieen auf, die dem Lande einen großen Schaden zufügten, ja den Seidenbau vernichteten. So wütete in Frankreich im Departement Vaucluse 1845 eine heftige Epidemie, 1854 trat dieselbe Seuche in Italien auf und in Deutschland ist besonders die Epidemie von Nordhausen bekannt, wo 80% der Schwärmer infiziert waren; nach M. de Quatrefrages Rechnungen erlitten die Seidenzüchter in Frankreich in den Epidemiejahren 1854—67 einen Verlust, der sich ungefähr auf eine Milliarde bezifferte.

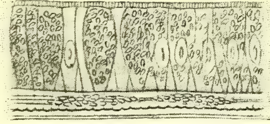


Fig. 71. Seidenspinnermagenwand mit Nosema bombycis (nach Balbiani).

Litteratur.

Balbiani, Rech. sur les corpuscules d. la pébrine. Journ. anat. et physiol., t. 3, p. 599—604, 1866. — Ders., Compt. rend. soc. biol., t. 19, p. 103, 1869. — Ders., Journ. microgr., vol. 7, p. 317, 1883.

Cohn, Jahresbericht der Schles. Gesellschaft, Bd. 51, S. 45, 1874.

Cornalia, Atti soc. ital., vol. 2, p. 255—270.

Frey & Lebert, Vierteljahrsschrift d. G. Zürich 1856, Bd. 1, S. 374—389.

Lebert, Ueber d. g. h. Krankheit des Insekts d. Seide. Jahresber. über die Wirksamkeit des Vereins zur Beförderung des Seidenbaues f. d. Pr. Brandenburg, 1856—57. — Ders., Berliner entom. Zeitschrift, 2. Jahrg., 1858.

Leydig, Arch. f. Anat. und Phys., 1863.

Lutz & A. Splendore, Ueber Pebrine u. verwandte Mikrosporidien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, Nr. 2, 1903.

Moniez, Obs. p. la revision d. Mikrosp. C. rend. acad., t. 104, 1887.

Nägeli, Tagblatt d. D. Naturf., Bd. 33, S. 33, 1857. — Ders., Botanische Zeitung, Bd. 15, S. 760, 1857.

Pasteur, Maladie des vers à soie, p. 1—327, 1870.

Pfeiffer, L., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1891.

Thélohan, Bull. scient. France Belgique, t. 296, 357, 1895.

Weitere Litteratur in dem oft citierten Werke von Labbé, Sporozoa. Das Tierreich, 1899.

Anhangsweise sei hier des von J. Bolle beschriebenen Microsporidium polyedricum, das der genannte Autor als den Erreger der Gelb- oder Fettsucht des Seidenspinners ansieht, gedacht. Diese Krankheit ist schon seit altersher bekannt und war schon mehrfach Gegenstand von wissenschaftlichen Untersuchungen, so von Cornalia, Maestri, A. Cecconi, E. Verson, Haberlandt, Forbes und Panebianco. Die kranken Raupen werden gelblich, ihre Haut wird glänzend (gelbsüchtige Raupen, Glanzraupen, luisettes) und ihr Körperumfang nimmt bedeutend zu; sie kriechen unruhig hin und her und steigen besonders gerne in der Hürde in die Höhe — es scheint dies eine Art von negativem Geotropismus zu sein, den ja auch von Schlupfwespen angefallene Raupen (Kohlweißlingsraupen) in hervorragender Weise an den Tag legen.

In der Folge machen sich unregelmäßige Anschwellungen am Raupenleib bemerkbar und die Raupenzüchter bezeichnen derartige Raupen als Fettraupen (grasserie). Die Haut der Raupen wird brüchig, unterliegt sehr leicht mechanischen Verletzungen und aus den Rissstellen sickert das milchige, je nach der Raupenrasse gelbe oder weiße Raupenblut heraus. Später wird die Raupe matt, unbeweglich; die Haut der Raupenleiche wird rasch braun, sodann schwarz und der Körper zerfließt in einen braunen klebrigen Brei, der aber nicht so übelriechend ist, wie derjenige von schlaffsüchtigen Raupen. Im Blute kommen nun zahlreiche Granulationen vor, die MAESTRI vom Fettgewebe ableitet, während VERSON sie für Krystalle hält. BOLLE hat nach genaueren Analysen ihre Eiweißnatur festgestellt und nennt sie polyedrische Körnchen, deren Parasitennatur er durch künstliche Infektionen noch weiter bewiesen zu haben meint. BOLLE beschreibt die positiv ausgefallenen künstlichen Infektionen eingehend. Die Körperchen sind 5 μ groß und haben fast das Aussehen von Fettkügelchen, nur dass sie in Osmiumsäure nicht die charakteristische Färbung annehmen. Im allgemeinen haben sie die Form von Rhombendodekaëdern. BOLLE vertritt die Ansicht, dass sie sich durch Querspaltung vermehren, nebstdem kommt noch eine Absonderung von Keimen vor, die BOLLE Tochtersporen oder Sporulae nennt und die er im Vergleich zu den Pebrinekörperchen als auf das geringste Maß reduzierte Amöbenformen BALBIANIS bezeichnet. Er rechnet auf Grund seiner Untersuchungen die genannte Form zu den Mikrosporidien — doch scheint mir persönlich die Parasitennatur trotz der ausführlichen Untersuchung BOLLES nicht über alle Zweifel erwiesen zu sein, und es ist eine Neuuntersuchung dringend notwendig. Im Blute einer zwei Tage nach der vierten Häutung künstlich infizierten Raupe kommen 5,600000 Körperchen auf 1 cm.^{3}. Die Krankheit ist ansteckungsfähig (BOLLE) aber nicht erblich. VERSON und PANEBIANCO sprechen sich entschieden gegen die Schmarotzernatur der polyëdrischen Körperchen aus.

Litteratur.

BOLLE, J., Die Gelbsucht oder Fettsucht, vorläufige Mitt. Atti e Memorie d. K. K. Ackerbaugesellschaft in Görz, 1894, p. 133. — Ders., »Der Seidenbau in Japan«, Wien, Hartlebens Verlag, 1898.

MAESTRI, Trammenti anatomici fisiologici e pathologici del baco de seta. Pavia 1856.

PANEBIANCO, R., Osservazione sui granuli del giallume. Bollettino mensile di bachicoltura, Ser. 2, ann. 10, p. 145, 1894.

VERSON & E. QUAJAT, »Il filugello e l'arte serica«, Padua 1896.

Nosema lophii (DOFLEIN).

Diese Form soll hier nur wegen ihres interessanten Zellparasitismus erwähnt werden. Sie kommt in den Ganglienzellen des Zentralnervensystems, vor allem in den Cerebrospinalnerven des Lophius piscatorius (Seeteufel) vor, wo sie große Cysten bildet. Die Amöboïdkeime scheinen durch die Holmgrenschen Kanälchen in die Ganglienzelle einzuwandern und hier sich sehr stark zu vermehren. Die Zelle wird zunächst überaus hypertrophisch, der Ganglienkern blasenförmig, das Kernkörperchen vergrößert sich wie bei der Trichinose, Gregarinose u. a. beträchtlich und man kann nun die gegen den Kern abzielende Kanälchenstruktur sehr gut verfolgen. Die Cysten liegen öfters auch nur in einem Nervenfortsatz der Ganglienzelle (MRAZEK). Um die Ganglienzellen macht sich

eine lebhafte Wucherung bemerkbar. An den großen Cysten kann man, sobald die Sporenbildung weit vorgeschritten ist, zwei Zonen unterscheiden, deren Bedeutung noch unklar ist. Zunächst fallen in den Cysten die zahllosen Sporen, die oval, oft bohnenförmig gekrümmt und 3,5 μ lang und 1,5 μ breit sind, auf, dazwischen ist eine schwer wahrnehmbare Zwischensubstanz ausgebreitet; auf gewissen Stadien bemerkt man peripher Anhäufungen von hellen »Stellen« mit kernartigen Einschlüssen, die oft hantelförmig eingeschnürt sind. Es sind dies die Sporoblasten, die Mrazek zuerst nachgewiesen hat und die ich auf Grund meiner Präparate auch bestätigen kann. Andere Stadien der beginnenden Zellinfektion, die von Doflein beschrieben wurden, sind von Mrazek auf Degenerationserscheinungen zurückgeführt worden; eine Neuuntersuchung dieser Verhältnisse ist notwendig. Diese großen Nerventumoren sind insofern auch interessant, als hier von der Natur selbst gleichsam das Bethesche Experiment der Entfernung der Ganglienzelle ausgeführt wird und es wäre zu wünschen, dass bald die stark erkrankten Lophii, die in der Adria und im Mittelmeer recht häufig vorkommen, einer physiologischen Untersuchung unterworfen werden.

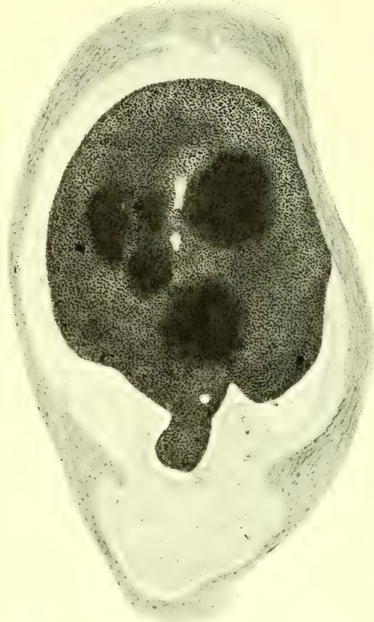


Fig. 72. Ganglienzelle eines Lophius piscatorius mit einer geschichteten Nosemacyste (unten sind Zellkanälchen).

Litteratur.

Doflein, Stud. über Prot. III. Myxosporidien. Zool. Jahrb. Anat., Abt. 11, 1898.
Mrazek, A., Sporozoenstudien II. Glugea Lophii Doflein. Sitzungsber. d. kgl. böhm. Gesellschaft der Wissenschaft, 1899.

Anhang.

Calkins (Lym. T., The cause of a recent epidemie among B, Trout Salvelinus font, Zoolog. Anz. XXIII. Bd., Nr. 62, 1900) beschrieb eine rätselhafte, noch nicht weiter ins System einreihbare Form, die mit den Myxosporidien wohl verwandt sein dürfte. Er nennt sie Lymphosporidium truttae; sie befiel im Sommer 1899 alle Bachsaiblinge einer Züchterei auf Long Island. Auf den Seiten und am Rücken der Fische erschienen scharf umschriebene Gruben und es stellten sich starke Haut- und Muskulatursubstanzverluste ein. Der Parasit entwickelt überall nachweisbare homogene Sporen mit kleinen Keimen (Sporozoïten), die vornehmlich im Hoden der Fische vorkommen. In den Muskeln wurden amöboïde Formen konstatiert, die eine retikuläre Protoplasmastruktur aber keinen Kern besaßen. Sie verlassen das Muskelgewebe und erzeugen in den Lymphräumen Sporen, die mit den Faeces entleert werden.

II. Ordnung Sarcosporidia.

Die Morphologie und Biologie der Sarkosporidien — wie seit dem Jahre 1884 die allbekannten »MIESCHERschen oder RAINEYschen Schläuche« (MIESCHER 1843) von BALBIANI genannt werden, ist noch sehr unvollständig erforscht und daher erklärt es sich auch, dass es bis jetzt nicht gelungen ist, diese sonderbare Formengruppe definitiv ins System einzureihen; viele Lebenserscheinungen machen aber eine Angliederung an die Knidosporidien ziemlich wahrscheinlich.

Die Sarkosporidien sind meistens Muskelschmarotzer, die bis jetzt bei Schweinen, Schafen, Pferden, Hunden, Affen, Katzen, Hirschen, Rehen, Büffeln, Kaninchen, Mäusen, Ratten, Hühnern, Elstern, Enten, Platydactylus mauritanicus und Lacerta muralis u. s. w. nachgewiesen wurden; in einzelnen Fällen wurden sie auch beim Menschen konstatiert. Ihre Gestalt ist schlauchförmig oder oval; fast immer überwiegt bei der Größenzunahme des Parasiten der Längsdurchmesser. Die Größe der Schläuche schwankt zwischen 0,5—4 mm Länge und 0,4 Breite, dagegen kann die Balbiania gigantea aus dem Oesophagus der Schafe die stattliche Größe einer Haselnuss erreichen. Ihre Farbe ist weiß bis grauweiß. Das stark von ihnen durchsetzte Fleisch ist grau, weiß gestrichelt, missfarbig. An etwas älteren Schläuchen kann man zunächst eine doppelte Hülle unterscheiden; die äußere Hüllmembran zeigt eine eigenartige stäbchen- oder stiftchenförmige Struktur, die auf Schnitten das Bild eines Wimperbesatzes liefert und die bis jetzt mannigfache Deutungen erfahren hat.

RAINEY hielt die Strichelung der äußeren Hülle für Borsten, die die Fortbewegung vermitteln sollen, RIVOLTA deutete sie als Cilien, VIRCHOW und KÜHN meinten, dass diese Struktur eher der degenerierten Muskelfaser zuzurechnen ist, LEUCKART fasste die Strichelung als Ausdruck von die Membran durchsetzenden Porenkanälchen auf. Ihm schloss sich KRAUS an. MANZ konnte sie durch verdünnte Essigsäure und Alkalien besonders leicht deutlich machen. Von der inneren homogenen Schichte gehen auf späteren Stadien Lamellen aus, die wohl auf modifizierte Plasmawände zurückzuführen sind; analoge Bildungen kann man auch bei der Plasmodiophora brassicae auf gewissen Entwicklungsstadien wahrnehmen. Dieses innere Kammersystem wurde bei der Sarcocystis miescheri beim Schwein, bei einer Sarcocystis des Schafes von BERTRAM, bei den Sarcocystiden der Rinder und Pferde von SCHNEIDEMÜHL, sowie bei einer Maussarcocystis (eigene Beobachtung) festgestellt. In diesen Kammersystemen sind die Sporoblasten und Sporen zu finden. In dem Entoplasma der kleinsten bis jetzt gefundenen Schläuche sind 4—5 μ große Kugeln, die zunächst etwas wachsen und einen undeutlichen Kern, sowie eine schwache Körnelung enthalten. Diese Kugeln kann man mit den Pansporoblasten der Knidosporidien vergleichen. Auf dem Wege einer primitiven Teilung, die aber nicht völlig den Typus einer Amitose besitzt, werden die Pansporoblasten mehrkernig und treten dann in das Stadium der Sporoblasten, die BERTRAM genauer beschrieben hat. Um die Sporoblasten bildet sich durch Sonderung und zentrale Verdichtung des Plasmas das oben erwähnte Lamellensystem aus, wodurch die Sporoblasten mehr zusammengehalten werden; die Folge davon ist, dass die entstandenen Sporen in jeder einzelnen Kammer schalenförmig ineinandergekeilt angeordnet sind.

Der Kern der Sporoblasten, die sich nun in die bekannten Sporen umbilden, wird zunächst etwas länglich gestaltet und kompakt, häufig bemerkt man daneben eine kleine Vakuole mit einem Korn, während einseitig größere Granulationen noch konstatierbar sind. Die reifen Sporen sind längliche, etwas sichelförmig gekrümmte Gebilde, deren eines Ende eine spiralige Streifung erkennen lässt, — eine Strukturdifferenzierung, die zuerst von L. Pfeiffer entdeckt und von Laveran & Mesnil bestätigt wurde. Nach einigen Autoren ist das eine Ende zugespitzt und enthält einen feinen aufgerollten Faden. Pfeiffer und van Eecke beschrieben sogar polkapselartige Bildungen, die jedoch von den späteren Untersuchern nicht bestätigt werden konnten. Möglicherweise handelte es sich hier um Mikrogametenbildungen; denn solche Fadenbildungen wurden auch von Dammann, Pagenstecher und Schneidemühl an Zupfpräparaten beobachtet; dann müssten aber die beschriebenen Körper eine andere Deutung, als die, welche ihnen hier beigelegt wurde (Sporen) natürlicherweise erfahren. (Vergl. Lühe, Ergebnisse d. n. Sporozoënforschung, S. 89.) Auch wenn in dem Schlauche schon reife Sporen entwickelt sind, kann das Sarkosporid weiter wachsen und neue Sporoblasten produzieren; in großen Sarkosporidienschläuchen ist das Centrum meistens verödet. Die Ernährung erfolgt auf osmotischem Wege. Ueber die Bewegung der einzelnen Formen besteht gleichfalls noch eine gewisse Meinungsverschiedenheit. Virchow giebt an, »dass sie sich anfänglich in der Flüssigkeit bewegen und ihre Gestalt durch Bildung von Hervorragungen und Ausstülpungen ändern«. Manz bezog die Bewegung der Sichelkörper auf keine Lebenserscheinung und fasste sie als rein passiv auf. L. Pfeiffer unterscheidet »einfache Sicheln« und »Sichelkeime mit differenziertem Inhalt«; die erstere Form führt Bewegungen aus, »dehnt sich, biegt die spitzen Enden einander zu, streckt sie schnellend wieder aus oder dreht sich auch in einem Kreis mit kurzem Radius herum«.

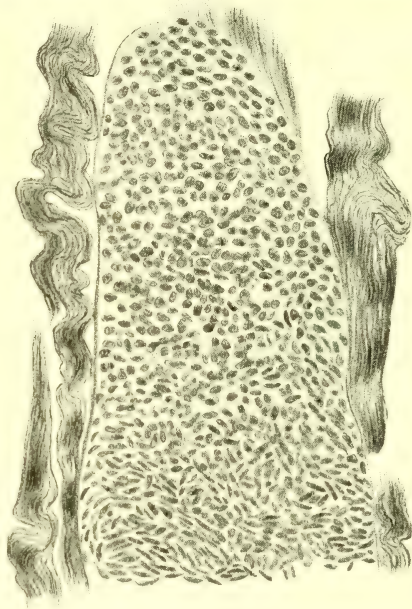


Fig. 73. Sarkocystisschlauch aus der Muskulatur einer weißen Maus.

van Eecke schreibt von den sog. Pseudonavicellen der Sarkosporidien: »Diese Pseudonavicellen haben deutliche, zu jeder Zeit bestehende Eigenbewegungen, welche zum Teil fortschreitende, andernteils rotierende und außerdem auch örtliche sind«. M. Koch beschreibt lebhafte schraubenförmige Rotationen der Einzelspore.

Auf welche Weise und auf welchem Wege die Parasiten in ihre Wirte gelangen, ist bis jetzt unbekannt. L. Pfeiffer und Kasparek nehmen einen Zwischenwirt an, eine Annahme, die eine gewisse Wahrscheinlichkeit besitzt. L. Pfeiffer vermutet in der kleinen Bernsteinschnecke Succinea pfeiferi den Zwischenwirt. Kasparek verimpfte die aus einem

Schlauch frisch entnommenen Sichelkeime und fand alsbald die »Sporozoiten« von der Impfstelle weit entfernt im Blute, wo sie in kurzer Zeit ihre Form veränderten. Es bleibt noch zu untersuchen, ob diese Formänderung eine normale oder Absterbeerscheinung ist; wäre das letztere der Fall, so müsste normaler Weise entweder ein Zwischenstadium oder ein Zwischenwirt eingeschaltet sein. Sonst werden die Sarkosporidien vom Magensaft zerstört, und Kasparek vertritt die Ansicht, dass auf diesem Wege die Infektion nicht stattfinden kann. Analoge Beobachtungen rühren von Pfeiffer, Bertram, Manz und Siedamgrotzky her; Moulé & Cassal verzehrten sogar selbst stark sarkosporidienhaltiges rohes Fleisch, ohne sich zu infizieren. Schneidemühl meint, dass die Keime im encystierten Zustand mit dem Futter oder Trinkwasser in den Magen junger Tiere gelangen und von hier durch die Blutbahn weiter verschleppt werden. Nach Beale waren 6monatliche Kälber schon völlig mit Sarkosporidienschläuchen infiziert. Anfangs bemerkt man an den befallenen Muskelfasern keine besonderen Veränderungen, später aber proliferieren vielfach die Kerne, indem sie etwa nach Art der Nähr- oder Sertollinischen Zellen im Hoden verschiedener Tiere auf direktem Wege fragmentieren, wobei die Zellen hypertrophisch werden. Gleichzeitig geht damit eine Wucherung des intramuskulären Bindegewebes Hand in Hand.

Pütz konnte bei einer Sarkosporidienerkrankung des Pferdes eine Vermehrung des Bindegewebes, das baumartig zwischen die Muskelbündel eingreift und eine Verkleinerung der Muskelbündel veranlasst, konstatieren. Später werden die Muskelfibrillen in den anscheinend intakten Muskeln der unmittelbarsten Umgebung unter Lockerung oder Lösung der sog. Heidenhainschen Grundmembranen wellig, mannigfach geknickt und geschlungen, wobei auch die charakteristische Querstreifung in einzelnen Fällen verschiedenen Veränderungen unterworfen wird. In einigen, weit vorgeschrittenen Stadien kann man die typischen Bilder der Sarkolyten erhalten, die ja selbst bei niederen Tieren, wie bei den Amphibien, bei der Regeneration und Resorption des Larvenschwanzes nachgewiesen wurden und bei Muskeldegenerationen so häufig vorkommen. Die Degeneration der Muskelfibrille besitzt nicht den Typus einer »umkehrbaren« Resorption: bekanntlich entsteht die Fibrille durch reihenweise Angliederung von Myosomen (Godlewski), zerfällt aber hier nicht mehr in körnige Degenerate. »Zwischen normalen, aber Sarkosporidien enthaltenden Muskelfasern und derartig hochgradig zerstörten lassen sich in größeren Schnittserien alle möglichen Uebergangsbilder auffinden. Mit diesen Schritt für Schritt ablaufenden Veränderungen in den Sarkosporidien enthaltenden Muskelfasern entwickeln sich allmählich in ihrer Umgebung die Erscheinungen einer akuten interstitiellen Myositis, die sich in scharf ausgeprägter Weise durch eine immer mehr und mehr zunehmende kleinzellige Infiltration charakterisiert« (Pütz). Später kommt es beim Schwein, Schaf und Pferd vielfach zur Ablagerung von feinen oft aber splittrig-groben Kalksalzpartikeln, die sodann jedes Studium der befallenen Zelle unmöglich machen. Mit verdünnten Säuren, etwa mit Salpetersäure können sie leicht zur Lösung gebracht werden.

Mit dem zunehmenden Wachstum des Miescherschen Schlauches wird die Zelle oft gesprengt und um den Parasiten wird hierauf eine Cyste abgeschieden. Die vom Bindegewebe eingeschlossenen Parasiten runden sich ab und bilden auf der ganzen Oberfläche Fortsätze (Laveran & Mesnil). Nach mehreren Forschern, wie Sanfelice, soll es aber auch

auf diesem Wege zu einer Autoinfektion kommen, indem die reifen Schläuche platzen und die sichelförmigen Körper austreten lassen, um an einer neuen Muskelfaser sich festzusetzen und zu einem Schlauch heranzuwachsen.

Die Autoren bezeichnen die Ueberschwemmung des Nachbargewebes durch den entwickelungsfähigen Inhalt eines geplatzten Sarkosporidschlauches meist mit dem nicht ganz zutreffenden Namen der diffusen Infiltration. Hier soll noch der interessanten Toxinwirkung der Sarkosporidiensicheln von der Speiseröhre des Schafes, die zuerst PFEIFFER, dann KASPAREK nachweisen konnten, gedacht werden. Der Glycerinextrakt der Sarkosporidiensicheln ruft nämlich in kleinen Dosen Fieber, in größeren Gaben aber Kollapserscheinungen bei den behandelten Kaninchen hervor. Der Tod erfolgt nach 12—24 Stunden unter Eintritt von Diarrhöe und fließendem Schnupfen, die Injektionsstelle ist blutig unterlaufen. Ob die Sarkosporidien thatsächlich spezifische Krankheiten hervorrufen, scheint bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse noch nicht völlig ausgemacht zu sein; im allgemeinen ist es sehr wahrscheinlich, dass bei einer großen Menge von Sarkosporidschläuchen Muskellähmungen eintreten. So führen SIEDAMGROTZKY, LAULANIE und BROUWIER die bei Schweinen vorkommenden interstitiellen Muskelentzündungen auf die Sarkosporidien zurück. In ähnlicher Weise spricht sich JOHNE aus. VIRCHOW führt auf den genannten Parasiten die bei Schweinen nicht selten vorkommende Paralyse der hinteren Extremitäten zurück. BROUWIER schildert die kranken Tiere, die einen beschwerlichen Gang haben und schlecht aufstehen können, sehr zutreffend. Stark infizierte Mäuse haben gleichfalls einen schwerfälligen, watschelnden Gang. Die großen Sarkosporidienschläuche im Schlunde und Schlundkopf der Schafe und Ziegen können unter Umständen den Erstickungstod der Tiere herbeiführen (DAMMANN, V. NIEDERHÄUSER). SCHNEIDEMÜHL giebt von den auf Sarkosporidien untersuchten Schafen an, dass sie unter den Erscheinungen einer fortschreitenden Kachexie, verbunden mit wassersüchtigen Zuständen, gestorben sind.

Für die Untersuchung der S. empfiehlt es sich, zuerst die Tiere frisch im Gewebssaft oder in physiologischer Kochsalzlösung oder im filtrierten menschlichen Speichel auf dem heizbaren Objekttisch zu untersuchen. Auch eine Eiweißlösung (Eiweiß 20, Kochsalz 1, Aqua dest. 180) wird empfohlen. Sonst muss man die Muskeln mit den unverkalkten Schläuchen in Sublimatkochsalz, oder im FLEMMINGschen oder HERMANNschen Gemisch fixieren (verkalkte Schläuche in PERENYIscher Flüssigkeit), in Schnittserien zerlegen und entweder nach dem FLEMMINGschen Dreifarbenverfahren oder mit gewöhnlichem Hämatoxylin oder HEIDENHAINS Eisenhämatoxylin färben.

Da die Biologie und Morphologie der Sarkosporidien noch so mangelhaft erforscht ist, kann das System derselben nur einen höchst provisorischen Charakter besitzen. BLANCHARD hat je nach dem Sitze der Parasiten ein System aufzustellen versucht, das sich aber in der Folgezeit als unhaltbar erwiesen hat, da zusammengehörige Formen auseinandergerissen und in verschiedene Gattungen eingereiht wurden. BLANCHARD unterscheidet zwei Familien:

I. Familie Miescheridae in den quergestreiften Muskelfasern.
   1. Gattung Miescheria, Hüllmembran dünn, strukturlos.
   2. » Sarcocystis, » dick.

II. Familie Balbianidae, im Bindegewebe, in der Jugend wahrscheinlich im Muskel.
3. Gattung Balbiania.

Gattung Sarcocystis Lankester.

Sarcocystis miescheriana (Kühn).

Kommt sehr häufig im Schweine vor (nach Kühn 98,5 %, nach Herbst 50 % der untersuchten Tiere). Die Schläuche sind 500 μ — 4 mm lang und 3 mm breit. Die Pansporoblasten sind 5—6 μ groß. Im Entoplasma sind zahlreiche Fetttropfen. Die Dicke der äußeren Membran ist bedeutenden Schwankungen unterworfen, meist ist sie am Ende des Schlauches dicker als in der mittleren Region. Im Inneren des Schlauches wurde von Bertram ein Kammersystem beschrieben. Sie kommt in verschiedenen Muskelgruppen vor, so in den Kehlkopf-, Zwerchfell-, Zwischenrippen-, auch Lenden-, Augen- und Rumpfmuskeln; vornehmlich sind es aber die Muskeln, die auch von den Trichinen heimgesucht werden, und diese Parasiten dürften demnach denselben Einwanderungsmodus besitzen. L. Pfeiffer hat im August und September die kleinsten Schläuche gefunden. Besonders die gewöhnlichen Landrassen werden von diesen Parasiten befallen, ohne dass an ihnen sichtbare Erkrankungen wahrzunehmen wären. Schneidemühl vertritt die Ansicht, dass die Sarkosporidien erst dann nachteilig sein können, sobald sie in kleinen Muskelgruppen in großer Menge auftreten oder wenn mit ihrem Erscheinen auch anderweitige Erkrankungen zusammenfallen. Bei starker Infektion ist das Fleisch missfarbig, gelb bis graurötlich, von grauweißen strichartigen Schläuchen durchsetzt. Die Schläuche degenerieren oft, indem zuerst ein Zerfall der sichelförmigen Körperchen, dann des Kernes derselben erfolgt, schließlich findet man in den Kammern eine feinkörnige Masse. Soferne die Cuticula nicht mehr ganz intakt ist, wandern in das Schlauchinnere massenhaft Leukocyten ein, gleichzeitig tritt in den Schläuchen und in ihrer Umgebung eine Ablagerung von Kalksalzen ein. Analoge Sarkosporidien beobachtete Bertram gelegentlich in der Oesophagusmuskulatur.

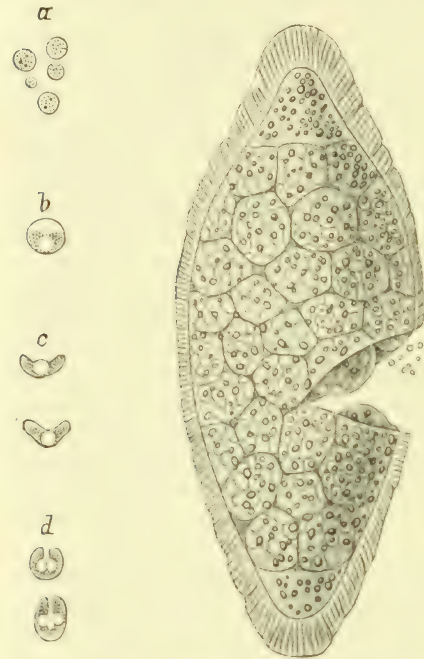


Fig. 74. Sarcocystis miescheriana. *a—d* Entwicklung der Sporen aus den Sporoblasten (nach Wasielewski-Manz).

Litteratur.

Bertram, Zoolog. Jahrbücher, Abt. f. Ont. u. Anat., Bd. 5, 1892, S. 581.
Hessling, Zeitschr. f. wissensch. Zoologie, Bd. 5, 1854.
Kühn, Mitteilungen d. landwirtsch. Inst. zu Halle, 1865.
Manz, Archiv f. mikrosk. Anatomie, 1867, Bd. 3.

Miescher, Archiv f. Anatomie und Physiologie, 1843.
Pagenstecher, Verhandl. d. nat.-med. Ges., Heidelberg 1862—65, Bd. 4, S. 20—22.
Pfeiffer, Die Protoz. als Krankheitserreger u. s. w., Jena 1891.
Ripping, Zeitschrift f. rat. Med., 1865, Bd. 23.
Siebold, Zeitschrift f. wissensch. Zoologie, Bd. 5, 1854.
Siedamgrotzky, O., Jahresber. d. Ges. f. Natur- u. Heilkunde, 1872, S. 69—70, D. Lotos, 22. Jahrg.. 1872, Wochenschr. f. Tierheilkunde u. Viehzucht (Adam), Bd. 16, 1872.
Zürn, Die Schmarotzer auf u. in d. Körper unserer Haussäugetiere, Weimar 1872.

Sarcocystis bertrami Doflein.

Diese Sarcocystis ist mit der vorhergeschilderten Form nahe verwandt; ihre Länge beträgt 9—12 mm. Die Cuticula besitzt eine Stäbchenstruktur, während von der inneren Schichte sich Lamellen ins Innere fortsetzen und eine Art von Kammersystem bilden. An den Sporen beschrieb Eecke in einer oft citierten, aber schwer zugänglichen Arbeit einen Fadenanhang. Die Art wurde besonders in der Schlundmuskulatur des Pferdes, dann in den unteren Halsmuskeln und Zwerchfellmuskeln gefunden. Dieser Parasit ruft weitgehende Degenerationen der befallenen Muskelgruppen hervor, die besonders Pütz genauer studiert hat. Mikroskopisch konnte man einen stellenweisen Schwund der Muskelfasern konstatieren; dabei findet man alle möglichen Uebergangsbilder. Die Erkrankung hat schließlich den Charakter einer chronischen interstitiellen Myositis. Von einigen Autoren, wie von Gerlach, wird dieser Parasit mit der »Eisballenkrankheit der jungen Pferde«, die von Günther 1859 (Beurteilungslehre des Pferdes, Hannover 1859, S. 254—56 und topographische Myologie, Hannover 1866, S. 206) genauer beschrieben wurde, in Zusammenhang gebracht. Die Muskeln der Hinterschenkel sind angeschwollen, bei ruhiger Haltung des Tieres fühlen sie sich weich an, bei Bewegungen sind sie aber hart. Die Krankheit ist in den meisten Fällen unheilbar und entwertet die jungen Pferde. Schneidemühl bringt auch die sog. Füllenlähme mit dem genannten Parasiten in Beziehung.

Litteratur.

Bertram, Zoolog. Jahrbücher, Abt. für Anat. u. Ont., Bd. 5, 1892, S. 588.
Doflein, Die Protozoën als Parasiten u. s. w., 1901.
Labbé, Die Sporozoën (Das Tierreich), 1899.
Pütz, Virchows Archiv, Bd. 109, 1887.
Schneidemühl, G., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1898.

Sarcocystis tenella Railliet.

Diese Art findet man häufig bei den Schafen und auch bei den Ziegen; sie kommt sowohl in der Schlundmuskulatur als auch in Cystenform in dem umgebenden Bindegewebe vor, wo sie zuweilen die Größe einer Haselnuss erreicht und dann unberechtigter Weise Balbiania gigantea genannt wurde. Ihre Größe schwankt zwischen 40 μ — 2 cm, die jungen Stadien, die eine rahmartige Masse enthalten, besitzen eine dünne Hülle und können im Gegensatz zu den älteren Stadien, die mit Leichtigkeit nach Art einer Balggeschwulst freigelegt werden können, nur mit Mühe lospräpariert werden. An den Schlauchenden findet bei mittelgroßen Formen fast beständig Wachstum und Produktion vom neuen Material statt. Die Sporen sind klein, nierenförmig. Die großen Cysten haben nur einen schmalen, von Sporoblasten besetzten Wandbelag, während im Centrum ein leeres Maschengerüst anzutreffen ist. Bertram giebt an, dass auf diesen Entwicklungsstufen die zentralen Sichelkörper zu Grunde

gehen. Durch die starke Cystenentwickelung wird das Sarkolemma des Muskels oft bedeutend gedehnt, so dass man es nur an Querschnitten gerade noch wahrnehmen kann. In ganz jungen Schläuchen fand Bertram nur runde Zellen, erst später kann man die typische Grundsubstanz mit den in Ballenform angeordneten Sichelkörpern wahrnehmen. Nach Bertram kommt diese Sarkosporidie noch in der Zungen-, Kau-, Schlundkopf-, Kehlkopf-, Schlund-, Nacken-, Zwischenrippen-, Zwerchfell-, Herz-, Bauch- und Lendenmuskulatur vor; besonders in der Kehlkopf- und

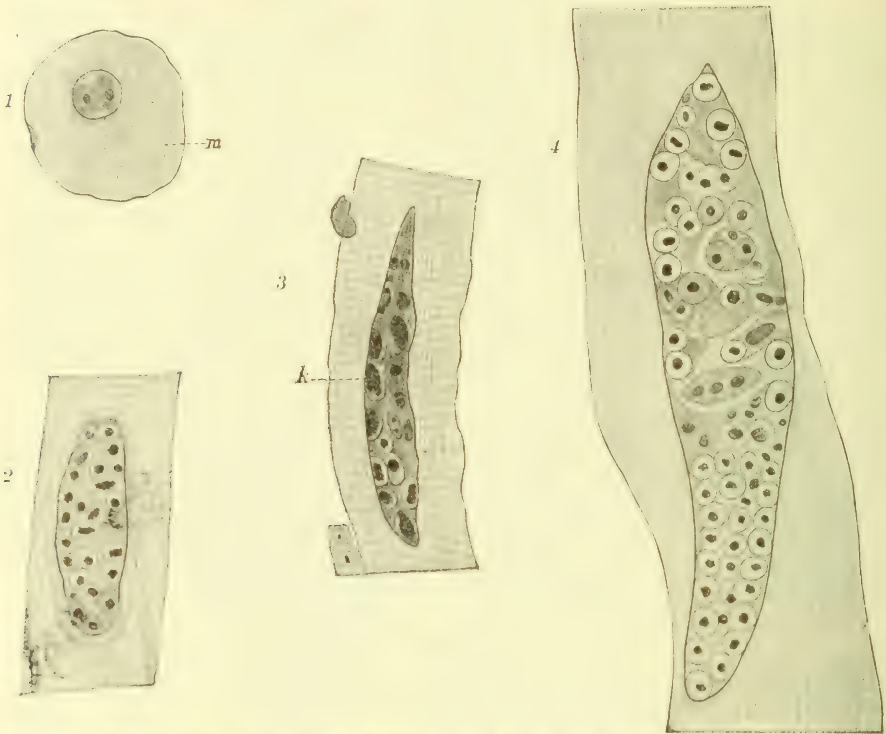


Fig. 75. Sarcocystis tenella. *1* Querschnitt durch ein junges Stadium, *2*—*4* verschiedene Entwicklungsstadien, bei *4* sind central die Pansporoblasten vielkernig.

Schlundmuskulatur erreicht sie eine bedeutende Größe. Nach Pfeiffer findet man in den Augenmuskeln die kleinsten Schläuche. Charakteristisch ist das Vorkommen dieser Form im Endokard, wo sie schon Hessling (1854) innerhalb der Purkinjeschen Fäden beobachten konnte; an diese Angabe reihen sich die Untersuchungen von Roloff, Kühn, Siebold, Sticker u. s. w. an. Ueber die vermutliche pathologische Bedeutung dieser Form wurden schon oben Angaben gemacht. In einigen wenigen sehr seltenen Fällen wurde diese Art auch im Bindegewebe beobachtet.

Litteratur.

Baransky, Oest. Vierteljahrsschrift f. wissensch. Veterinärkunde, 1879, Bd. 51.
Bertram, Zoolog. Jahrb., Abt. Anat., Bd. 5, 1892.
Dammann, Arch. f. path. Anat., Bd. 41, S. 283, 1867.
Hessling, Zeitschr. f. wissensch. Zool., Bd. 5, 1851.
Leisering & Winkler, Ber. über das Veterinärwesen im Königr. Sachsen, 1865.

Manz, Archiv f. mikr. Anatomie, 1867, Bd. 3.
Pfeiffer, L., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1891, S. 121.
Railliet, Bull. et mém. de la soc. centr. de méd. vét., 1886, p. 130.
Ratzel, F., Archiv f. Naturgesch., 1868, Bd. 1.
Roloff, Centralbl. f. med. Wissenschaften, 1868, Bd. 6, S. 324.
Schneidemühl, G., Die Protozoën als Krankheitserreger, 1898, S. 104.
Siebold, Zeitschr. f. wissensch. Zool., Bd. 5, 1851.
Sticker, G., Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde, Bd. 12, S. 381, 1886.
Weitere Litteratur Labbé, Sporozoa. Das Tierreich, 1899.

Sarcocystis lindemanni Rivolta.

Diese Form erlangte durch das Vorkommen beim Menschen eine gewisse Wichtigkeit. Die Schläuche waren in den einzelnen beobachteten Fällen 1,5—15 mm groß. Die dünne Hülle ist an beiden Enden verdickt, in dem Schlauch ist eine deutliche Kammerung vorhanden. Die in großer Zahl vorhandenen bohnenförmigen Sporen sind 8—9 μ lang.

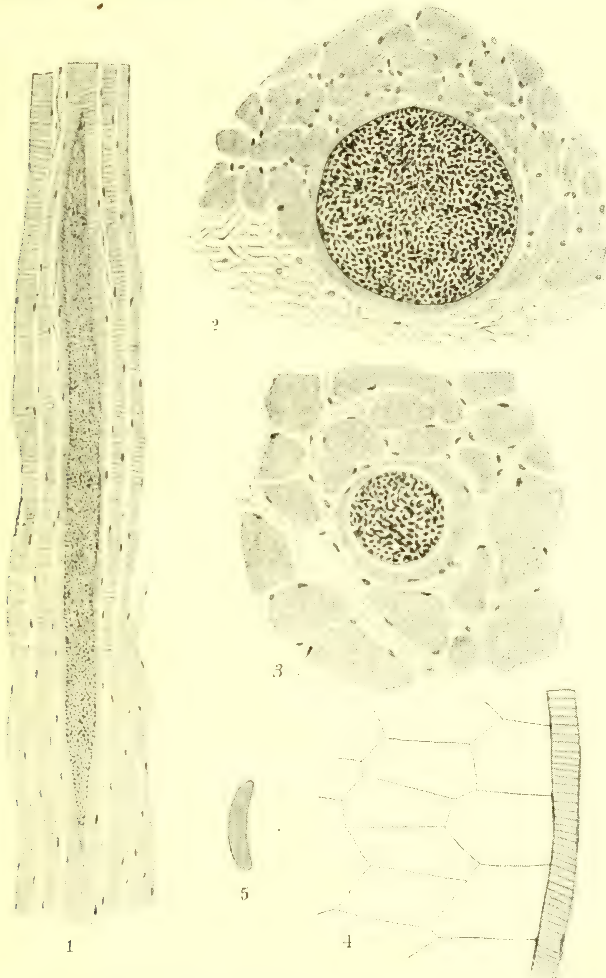


Fig. 76. Sarcocystis lindemanni aus dem menschlichen Larynx (nach Baraban & St. Rémy). *1* Längsschnitt durch Muskelfasern mit einem Schlauch ($^{300}/_1$), *2* und *3* Querschnitte ($^{300}/_1$), *4* Längsschnitt von Sporen entblößt, um das Maschengerüst zu zeigen ($^{680}/_1$), *5* eine Spore ($^{1600}/_1$).

Robert Koch hat zuerst mit Sicherheit diesen Parasiten beim Menschen festgestellt, nachdem frühere Angaben von Lindemann wenig Glauben gefunden hatten. Kartulis untersuchte einen 36jährigen Sudanesen, der an Durchfall litt und unter dem rechten Rippenbogen einen auf Druck hin schmerzhaften Tumor besaß. Bei der Obduktion fielen die sehr schwach entwickelten Muskeln auf; die vergrößerte Leber hatte im rechten Lappen einen orangegroßen Abszess, die Bauchmuskeln adhärierten der Leber an, waren blass und verdickt. In der Wandung des Leberabszesses waren 20—30 μ große gewundene Schläuche mit grobkörnigem Inhalt. Im Leberparenchym wurden die kleinsten Exemplare von 6—8 μ Größe angetroffen. Die Muskelfasern der Abszesswandungen der Bauchmuskeln haben ihre Querstreifung eingebüßt und besaßen keine Kerne; das Sarkolemma war kaum zu unterscheiden und ist in vielen Fällen geschwunden gewesen. Zweimal wurden die Schläuche auch in der Muscularis des Darmes gefunden. Rosenberg beobachtete gleichfalls einen Fall von Sarkosporidien beim Menschen und zwar im Herzmuskel einer 40jährigen an Pleuritis und Endocarditis verrucosa leidenden Frau. Baraban & St. Rémy fanden in der Kehlkopfmuskulatur eines Hingerichteten in Nancy 1,6 mm lange, 170 μ dicke Sarkosporidienschläuche mit einer dünnen, an den Enden verdickten Hülle.

Litteratur.

Baraban & Saint Rémy, Le parasitisme d. Sarcosp. ch. la homme. Bibl. anat., 1894, nr. 2, p. 79—82.
Braun, Zum Vorkommen d. Sarkosporidien beim Menschen. C. f. Bakt., Bd. 18, 1895.
Kartulis, Ueber path. Protozoen bei dem Menschen. Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893.
Koch & Gaffky, Arbeit. aus dem kais. Gesundheitsamte, 1887, S. 64.
Rivolta, Giorn. anat. fisiol., 1878.
Rosenberg, Ztschr. f. Hyg., Bd. 11, 1892.
Weitere Litteratur siehe Labbé »Sporozoa«.

Stiles (Notes on parasites. On the presence of Sarcosporidia in birds. U. St. Depart. of agric. Bureau of anim. industry, 1893) beobachtete auch Sarkosporidien in der Muskulatur der Vögel und zwar die Balbiania rileyi Lt. im Bindegewebe nordamerikanischer Enten, 1,6 mm lang, 0,48 mm breit. Die nur an einem Ende verdickten Sporen sind 0,012—0,014 mm lang. Ferner die Balbiania falcatula nov. spec. und Sarcocystis falcatula nov. spec. aus der Muskulatur der Habia ludoviciana (Nordamerika). Pfeiffer erwähnt noch eine Sarcocystis aus der Muskulatur der Elster. Auch Kühn (Hühner) sowie Rivolta haben in der Submucosa des Darmes (Haushühner, Turdus merula, Raben u. s. w.) Mieschersche Schläuche beobachtet.

Der Vollständigkeit wegen möge hier noch der zahlreichen Arbeiten von Lindner gedacht werden, der die Miescherschen Schläuche auf zwischen die Muskelfasern eingewanderte stiellose Vorticellen und Polytomen zurückführt; der geringe Wert dieser Arbeiten wurde schon mehrfach entsprechend beurteilt, so von M. Braun, Schneidemühl, Lühe, Doflein, Marx u. s. w.

Behla (Berl. tierärztliche Wochenschrift, 1897, Nr. 47, 52) glaubt die Sarkosporidien zu den Blastomyceten rechnen zu müssen, da es ihm anscheinend gelang, aus zerzupften Schläuchen auf neutraler Bouillongelatine und Malzextraktgelatine Blastomyceten zu züchten. Die gezüchtete Form soll mit Phytophthora infestans verwandt sein. Solange keine diesbezüglichen exakten Neuuntersuchungen angestellt worden sind, ist es geboten, diese Angaben mit einigem Zweifel aufzunehmen.

II. Unterstamm: Ciliophora.

Die Vertreter dieses Stammes zeichnen sich durch eine sehr hohe Differenzierung vor allen den bis jetzt behandelten Protozoën aus. Dieses gilt besonders bezüglich der Bewegungsorganellen und des Kernapparates; die Bewegung wird durch haarartige, zarte, terminal meist abgestumpfte Differenzierungen des homogenen Protoplasmas, das an der Basis tinktoriell leicht nachweisbare Verdichtungen — die sogenannten Basalkörperchen — bildet, vermittelt. Diese Bewegungsorganellen werden Cilien genannt; derbere offenbar durch Verklebung mehrerer Cilien entstandene Fortbewegungsorganoïde sind die sogenannte Hacken, Griffel oder Cirren. In analoger Weise entstehen die Membranellen und undulierenden Membranen, denn an ihrer Basis kann man thatsächlich auch einen Basalkörpersaum nachweisen. Die Basalkörperchen werden als kinetische Zentren (LENHOSSEK-HENNEGUY) aufgefasst, doch kann man sie gerade bei dieser Gruppe nicht mit den Centrosomen vergleichen, da diese hier gar nicht ausdifferenziert sind und ihnen die gesamte intranukleäre Zentralspindel der meist wenigen Nebenkerne entspricht. Eine weitere auffallende Differenzierung bezieht sich auf den Kernapparat, der in zwei typischen Formen auftritt: der Großkern oder Macronucleus und der Kleinkern oder Micronucleus. Der erstere besitzt eine bedeutendere Größe, färbt sich mit den üblichen Kernfarbstoffen intensiv und teilt sich auf amitotischem Wege; er scheint der Ernährung und den vegetativen Funktionen des Infusors vorzustehen. Sein Aussehen wechselt je nach den Ernährungszuständen und der Häufigkeit des Vermehrungsvorganges. Bei der Konjugation zerfällt er und wird zum Teil resorbiert, zum Teil ausgestoßen. Der Nebenkern oder Kleinkern ist viel kleiner, besitzt eine deutliche Kernmembran und teilt sich auf dem Wege einer typischen Karyokinese, nur dass diese sich innerhalb der Kernmembran abspielt und es zu keiner Protoplasmastrahlung kommt. Die intranukleäre Zentralspindel zerstemmt gleichsam den Kern, wobei ihre Fasern eine sehr charakteristische Drehung erleiden. Der Kleinkern ist als ein Geschlechtskern aufzufassen. Die Ciliaten sind demnach Heteroplastiden, deren Kerne auf einen gleichartigen Kern phylogenetisch zurückführbar sind, dessen Teilprodukte sich nur nach zwei verschiedenen Richtungen entwickelt haben. Für eine solche Differenzierung sind schon Anläufe bei den Sporozoën nachweisbar. Im Verlaufe der verschiedenen zahlreichen Teilungen stellen sich mannigfache Schädlichkeiten ein, die in einem geschlechtlichen Vorgang eine Korrektur erfahren. Diese erfolgt meistens durch eine Konjugation, seltener durch eine Kopulation; der letztere Vorgang wird durch einen dauernden Verschmelzungsakt der beiden Geschlechtstiere charakterisiert, während in der Konjugation sich die beiden Paarlinge nach dem Austausch ihrer Kerne wiederum trennen. Die Konjugation nimmt folgenden Verlauf: Der Großkern fragmentiert und geht zu Grunde, der Kleinkern teilt sich (meist 3 mal) mehrmals und lässt aus sich die gleichfalls zu Grunde gehenden Reduktionskerne hervorgehen. Ein einziger derartiger Kernteil wandelt sich aber in die Befruchtungsspindel um und produziert einen stationären und einen Wanderkern, der in das andere Individuum wandert und dort mit dem stationären Kern verschmilzt und umgekehrt. Das Verschmelzungsprodukt wird Frischkern genannt, aus dem durch weitere Vorgänge ein neuer Haupt- und Nebenkern differenziert wird. Der Frischkern wäre mit dem phylogenetisch einfachen Kern der Ciliaten zu vergleichen.

Hand in Hand mit diesen Vorgängen geht eine weitläufige Umregulierung des Protoplasmas samt den schon weiter differenzierten Organoïden vor sich. Bei den höchst ausgebildeten Formen wie den Vorticellinen kommt es zu einer Art von geschlechtlicher Differenzierung, indem hier Makro- und Mikrogameten produziert werden, die miteinander verschmelzen. Die Vermehrung vollzieht sich entweder durch Teilung im freibeweglichen Zustande oder durch Knospung, die bei den Suktorien mannigfache auf ursprünglichere Formen zurückgreifende Abänderungen erleidet. Die Vermehrung kann aber auch im Cystenzustande erfolgen, wobei das Infusor zunächst kataplastisch seine Differenzierungen rückbildet und sich mit einer mehr oder weniger einfachen oder doppelten Cystenhülle umgiebt; diese entsteht entweder durch eine Verdichtung von schleimigen Substanzen, die das Tier unter beständiger Rotation absondert (Holotricha) oder es verquillt die äußere pellikulare Umhüllung (Hypotricha). Nebst diesen Vermehrungscysten kommen bei Trachelius und Amphileptus Verdauungscysten vor; unter ungünstigen Umständen können gleichfalls viele Ciliaten Ruheformen, die als Dauercysten bekannt sind, annehmen; in einem derartigen Zustande können sie jahrelang lebensfähig verbleiben; die Cystenmembran lässt zwar anfangs das »Wasser« der kontraktilen Vakuole nach außen austreten, erstarrt aber langsam an der Oberfläche, so dass dieses in der Folgezeit bei seinem Austritt schon buckelartige Vortreibungen, die später schwinden, stellenweise vortreibt (Cysten von Didinium und Ichthiophthirius), hernach erstarrt aber die Cystenmembran etwa wie die Hülle der tropfenartigen mit Fruchtsäften gefüllten Bonbons und bewahrt so die innere Feuchtigkeit jahrelang.

Man teilt die Ciliophora in zwei große Gruppen ein:

I. Ciliata. Bewahren zeitlebens ein verschiedenartig differenziertes Wimperkleid. Nahrungsaufnahme erfolgt durch ein Cytostom oder auf osmotischem Wege.

II. Suctoria. Ernährung erfolgt durch Saugfüßchen; das Wimperkleid ist nur im Jugendzustande entwickelt. Häufig festsitzende Formen.

I. Ciliata.

Die Ciliata besitzen einen sehr komplizierten Zellenaufbau; auch bei ihnen kann man ein alveolares Entoplasma, in dem die Nahrungsvakuolen der Verdauung unterworfen werden und das manchmal Rotationsbewegungen (Cyclose) ausführt, sowie ein Ektoplasma unterscheiden; die äußere Umhüllung wird von einer anscheinend strukturlosen Hüllschicht, der Pellicula, gebildet, darunter kommt der sehr deutlich alveolar strukturierte Alveolarsaum, in dem oben die Basalkörper der Cilien eingepflanzt sind und der bei manchen Formen kapselartige Wehrorganoïde, die Trichocysten, die unter Umständen ausgeschleudert werden, in sich birgt. Das Erfassen und Verschlucken der Nahrung wird durch mannigfache Organoïde besorgt, in der Mehrzahl der Fälle ist eine hoch differenzierte Mundöffnung, das Cytostom, ausgebildet, in dessen Dienst verschiedene andere meist aus verklebten Cilien hervorgegangene Bildungen wie Membranellen, undulierende Membranen u. s. w. stehen. In manchen Fällen ist das Cytostom mit eigenartigen Reusenapparaten ausgestattet. Die festsitzenden Formen besitzen zum Zwecke der Herbeistrudelung der Nahrung komplizierte Wimperkränze und Strudelvorrichtungen. Die Nahrung wird entweder

ganz verschluckt, oder ausgesogen (Coleps, zum Teil Dileptus) oder sie wird, sofern sie aus Bakterien besteht, in Form einer Nahrungsvakuole mit etwas Flüssigkeit vom Ende des Cytostoms abgelöst und kreist in dem Entoplasma herum. Bald unterliegt ihr Inhalt dem verdauenden Einfluss einer Mineralsäure, wie man aus der Verfärbung von Kongorot, Alkannatinktur, Lackmus, Neutralrot u. s. w. erschließen kann. Die Eiweißstoffe der Beute erleiden eine Auflösung und Resorption, während die Nukleïne, Chloroplasten, Exkretkörner, Chitinsubstanzen teilweise nur verändert, im allgemeinen aber intakt bleiben (Chitin, Exkretkörner »Schwefelkörner« der Bakterien) und ausgestoßen werden. Die Ausstoßung der Nahrung erfolgt nur zum Teil nach den von RHUMBLER ermittelten Exportgesetzen an einer bestimmten Stelle — der Anusstelle — durch den analen Porus.

Manchmal — sobald der Körper mit Nahrungsvakuolen vollgepfropft ist, oder sobald dessen Konsistenz eine Aenderung erfahren hat — werden auch unverdaute Nahrungsteile abgestoßen. Kernlose Teilstücke können die Beute nicht völlig verdauen, es erfolgt nur eine Anverdauung derselben. Der Kern (Großkern) scheint bei der Verdauung eine Rolle zu spielen, wenigstens wird in dessen Nähe oft der Nahrungsinhalt gleichsam »zusammengerafft« und peripher tritt eine rötlich schimmernde Zone auf. Die Funktion der Exkretion, zum Teil der Atmung und der Hinwegschaffung der durch die Osmose sowie durch die Nahrungsvakuolen eingeführten Flüssigkeit versieht die kontraktile Vakuole, die manchmal zuführende, rosettenartige Kanäle besitzt oder aus sogenannten Bildungsvakuolen entsteht. Ihr Inhalt reagiert nicht immer sauer, da sich bei manchen Formen (Paramaecium) die Vakuole mit Neutralrot gelbrot färbt (alkalisch). Die Flüssigkeit wird periodisch nach außen durch den Exkretionsporus entleert. Als Parasiten sind die Ciliaten entweder Ekto- oder Entokommensalen und wirken durch ihr massenhaftes Auftreten in schädlicher Weise auf den Wirtsorganismus ein; in vielen Fällen sind aber direkte Schädigungen nicht nachweisbar. Die Ciliaten werden auf Grund ihrer Bewimperung in folgende Gruppen eingeteilt:

I. Holotricha,
II. Heterotricha,
III. Oligotricha,
IV. Hypotricha,
V. Peritricha.

Uns interessieren nur die Vertreter aus der Gruppe der Holotricha und Heterotricha. Die Bewimperung der ersteren, die keine adorale Spirale von Wimpern, die zum Munde führt, besitzen, ist meistens einfach, gleichmäßig, bei einzelnen Formen aber nur auf eine Seite — die Kriechfläche — beschränkt, die Heterotrichen haben eine links gewundene adorale Spirale und sind gleichmäßig bewimpert, nur stellenweise kommen sogenannte Tastborsten (Stentor) vor.

I. Ordnung Holotricha.

Gattung Ichthyophthirius Fouquet.

Ichthiophthirius multifiliis Fouquet.

Dieses Infusor, das auf Süßwasserfischen von HILGENDORF & PAULICKE 1869 entdeckt wurde, hat eine fast kugelige Gestalt, die Oberfläche ist regelmäßig gestreift und mit feinen gleichmäßigen Cilien

bepflanzt, terminal liegt das von wulstartigen Lippen umsäumte Cytostom, das in einen kurzen Schlund führt; dem Cytostom entgegengesetzt liegt der After, die zahlreichen Wasservakuolen sind unregelmäßig an der Oberfläche zerstreut. Das Tier selbst ist sehr metabol. Das Entoplasma besitzt zahlreiche rundliche, glänzende Stoffwechselprodukte und feinere, dunkle Granulationen. Der Großkern ist hufeisenförmig, der Kleinkern ist nur bei jungen Tieren leicht nachweisbar und soll nach Zacharias bei erwachsenen Tieren gar nicht vorhanden sein. Die Länge des Tieres beträgt $^1/_2$ mm bis 800 μ. Die Vermehrung erfolgt meist im Cystenzustande; die auf den Boden der Aquarien oder Teiche gefallenen Infusorien scheiden unter Rotationen eine gallertige Hülle ab und teilen sich je nach der Temperatur im Verlaufe von 1—2 Tagen zunächst in 2 dann 4 und sehr zahlreiche (mehrere Hundert) Teilstücke, an denen man den Hauptkern und den Nebenkern in Spindelbildung sehr wohl unterscheiden kann. Die jungen Tiere messen durchschnittlich 45 μ. Sobald die Teilung vorüber ist, durchbrechen die Schwärmer die Cyste

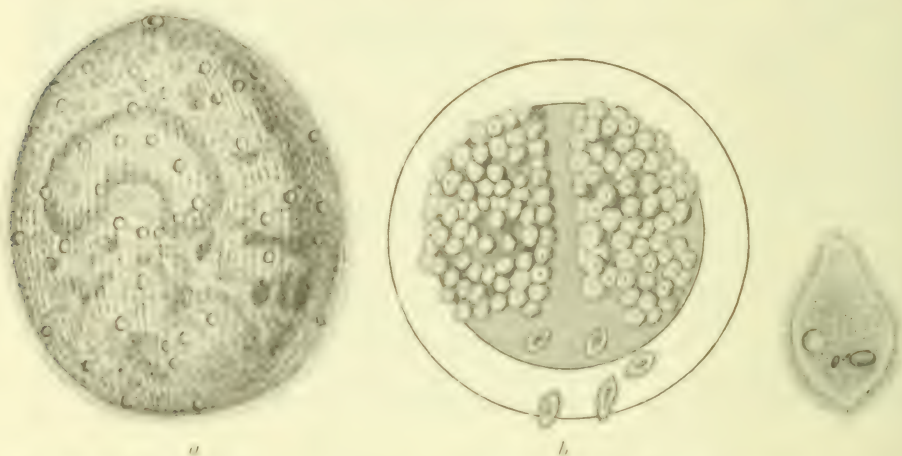


Fig. 77. Ichthyophthirius multifiliis. *a* ganzes Tier, *b* Vermehrungscyste, *c* ein eben ausgekrochenes Tier mit Vakuole, Haupt- und Nebenkern (nach Bütschli).

und setzen sich an die Haut der Fische fest; durch den auf diese Weise verursachten Reiz wird eine lebhafte Vermehrungsthätigkeit der umgebenden Wirtszellen angebahnt, von denen viele zu Grunde gehen und zur Ernährung der Parasiten dienen. Um den Parasiten bildet sich zunächst eine Art von Wall, später ein kleines, weißlich graues, scharf umrandetes Knötchen von $^1/_2$—1 mm Größe. Manchmal schließt ein solches Knötchen auch zwei Parasiten ein, die sich aber hier nicht, wie neuere Forschungen erwiesen haben, vermehrt hatten.

Die Knötchen kommen auf allen Körperteilen der Fische (wie Seiten, Kopf und Flossen) vor. Sobald der Parasit herangewachsen ist, zersprengt er das Knötchen, wodurch die Haut siebartig durchlöchert wird, teilt sich manchmal noch im freischwimmenden Zustande, fällt aber meistens auf den Boden um sich hier zu encystieren und den Cyklus vom neuen zu beginnen.

Da unter diesen Umständen Bakterien, Pilze und Saprolegnien die Haut leicht infizieren, gehen die Fische, besonders die junge Brut,

massenhaft ein. Die Krankheit tritt vielfach in Aquarienbehältern, Winterteichen oder Hältern, Ausstellungsbehältern (Berliner Fischereiausstellung 1896) und Salmonidenmastteichen auf. Der Parasit sucht sowohl Regenbogenforellen, als Forellen, Bachsaiblinge, Rotaugen, Weißfische und Karpfen heim. Die Fische legen eine auffallende Abnahme der Fresslust an den Tag. ZACHARIAS fand am Rotauge (Leuciscus rutilus) einen ovalen Ichthyophthirius von 0,65—0,80 mm Länge, 0,50 bis 0,55 mm Breite mit bauchständiger etwas problematischer Mundöffnung, der im Gegensatz zu dem beschriebenen keine kontraktilen Vakuolen besaß. In den Cysten kommen 100—150 Sprösslinge vor,

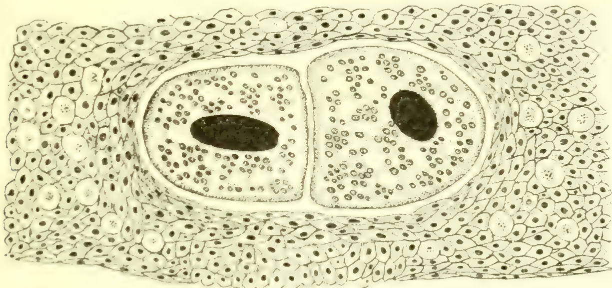


Fig. 78. Ichthyophthirius multifiliis. Zwei von der Hautwucherung des Karpfens umwachsene Individuen nach DOFLEIN.

neben deren Großkern nach einigen Stunden der Kleinkern schwinden soll. Er nennt diese Form Ichthyophthirius cryptostomus. Bei der Bekämpfung der Krankheit muss man sein Augenmerk zunächst darauf richten, dass die Vermehrungscysten auf dem Grunde der Gewässer vernichtet werden. Das Wasser muss in starke Strömung (Hälter, Aquarien) versetzt werden, damit die freischwimmenden Infusorien fortgerissen werden, sodann muss man es ablassen, und soferne es sich um einen Teich handelt, den Teichboden mit etwa 1 proz. Aetzkalk begießen. Später wird der Teich wieder gefüllt, und, um das kalklaugenhaltige Wasser zu entfernen, etwa 14 Tage leer stehen gelassen; schließlich bespannt man ihn nach einiger Zeit definitiv vom neuen. Die Teiche sollen nicht dicht besetzt werden. —

Litteratur.

DOFLEIN, Protozoen als Parasiten u. s. w., 1901.
FOUQUET, Arch. zool. expérim., t. 5, p. 159, 1876.
HILGENDORF & PAULICKI, Parasit. Infusor. Centralbl. f. med. Wiss., 1896, S. 33.
HOFER, B., IV. Die Krankheiten unserer Fische. Allg. Fischereizeit., Nr. 23, 1901.
KERBERT, Nederl. Tjidschr. v. d. Dierk., vol. 5, p. 44, 1884.
ZACHARIAS, O., Ein infusorieller Hautparasit d. Süßwasserfische. Centralbl. f. Bakt., 1892, Bd. 12, S. 718. — Ders., Ueber eine Ichth.-Art aus den Aquarien. Festschrift für LEUCKART, 1892.

Balantidium coli Malmst. 1857.

Syn.: Paramaecium coli, Plagiostoma coli (CLAPARÈDE & LACHMANN), Leucophrys coli (STEIN).

Der Zellleib dieses, von MALMSTEN 1857 beschriebenen, früher aber von LEUWENHOEK schon beobachteten Infusors ist eiförmig und mit

einem kurzen rinnen- oder trichterförmigen Peristom, das sich in einen kurzen Schlund fortsetzt, ausgestattet. Die Zelloberfläche umgrenzt eine Pellicula, unter der eine deutliche ektoplasmatische Alveolarschicht liegt. Der Körper ist zart gestreift und mit feinen vermutlich auf Basalkörpern ansitzenden Cilien, die nach Solowjew nicht in Reihen stehen sollen, bedeckt. Vignon konnte an Schnitten nur einen dunklen Basalsaum nachweisen. Das trübe Entoplasma enthält Schleim und Fetttropfen. Beim Zerfließen des Tieres konnte Paramyelin nachgewiesen werden. Die Tiere sind sehr gefräßig und nach Sievers oft ganz mit aufgenommenen roten Blutkörpern vollgestopft. Im allgemeinen sind zwei kontraktile Vakuolen vorhanden. Die Stelle der jederzeit wiederum verklebenden Afteröffnung wird meist durch eine kugelförmige Hervorwölbung markiert. Der Großkern ist nieren- oder bohnenförmig und enthält viel chromatische Substanz, die staubartig über die alveolar-

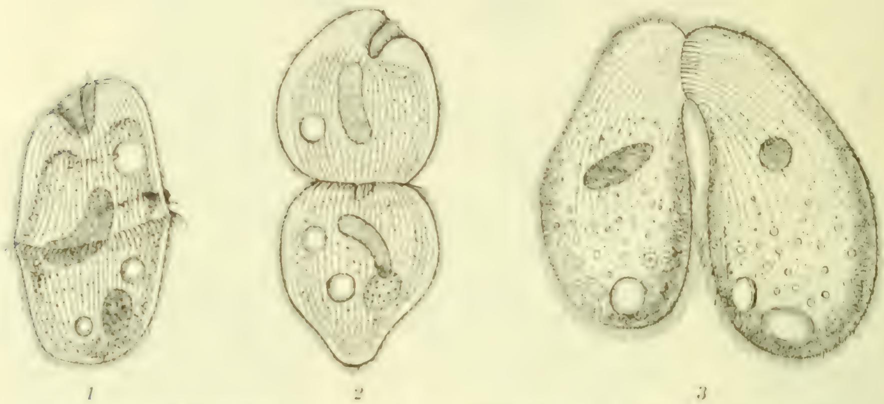


Fig. 79. Balantidium coli. *1*, *2* Teilungsstadien, *3* Konjugationsstadium nach Leuckart.

maschige, dichte achromatische Substanz verteilt ist; der Nebenkern ist klein, kugelig, bläschenförmig. Länge des Tieres 60—100 μ, Breite 50—70 μ.

Die Teilung ist eine Querteilung, wobei sich der Hauptkern einschnürt und der Kleinkern auf dem Wege einer Mitosis teilt. Auch Konjugationszustände sind bereits beobachtet worden, doch dürften manche diesbezügliche Angaben wie die von Gurwitsch auf einem Irrtum beruhen. Die Dauercysten besitzen eine derbe Hülle und sind kugelig. Diese Cystenzustände dürften bei der Art der Uebertragung von Bedeutung sein. Eigentümliche Kernbildungsstadien hat Solowjew beschrieben, doch scheint seine Beobachtung nicht völlig einwandsfrei zu sein.

Das Balantidium kommt im Dickdarm des Menschen, sowie im Mastdarm des Schweines vor. Nach Shegalow wurde das Balantidium coli 63mal, nach Sievers 44mal beim Menschen beobachtet; am häufigsten soll es in Schweden sein, sonst sind Fälle aus Russland, Skandinavien, Finnland, Cochinchina, Italien, Deutschland, den Vereinigten Staaten und den Sundainseln beschrieben worden. Zuerst wurde dieser Parasit von Malmsten 1857 genau beschrieben. Leuckart machte dann auf das überaus häufige Vorkommen des Balantidiums beim Hausschweine auf-

merksam, das als Koprophage die Infektion immer weiter verbreitet. In der Folgezeit nahm man vielfach an, dass das Schwein der eigentliche Parasitenträger sei und dass sich der Mensch nur gelegentlich infiziert. MITTER untersuchte in diesem Sinne zahlreiche Fälle und glaubte den Beweis liefern zu können, dass in 13 % der Fälle die Balantidien sicher vom Schwein stammen. Die Uebertragung kann nur im encystierten Zustande erfolgen, da die freien Balantidien sehr leicht geschädigt werden, zerfließen und den Magensäuren keineswegs in dieser Form Widerstand leisten könnten. Im allgemeinen ist das Balantidium des Schweines etwas größer und auf Grund dieser Wahrnehmung sowie auf Grund von zahlreichen missglückten Infektionsversuchen nahmen einige Forscher wie GRASSI & CALANDRUCCIO an, dass hier eigentlich zwei Arten vorliegen, eine Annahme, die noch einer Nachuntersuchung harrt. Beim Schwein rufen die Balantidien keine Störungen hervor.

Uebertragungsversuche nahmen CASAGRANDI & BARBAGALLO vor und zwar experimentierten sie an Katzen. Sie benützten sowohl junge normale Katzen als auch an einer katarrhalischen Enterocolitis leidende Tiere, sowie Katzen, die eine Rectumerweiterung besaßen. Zur Injektion wurden sowohl balantidienhaltige menschliche Faeces als auch freie und encystierte Balantidien aus dem Schweinedarm verwendet. Die Veruschsresultate fielen ungleichmäßig aus, in einigen Fällen fand man encystierte Formen im Schleim oder einige wenige freie Formen im Coecum. Auf Grund der bisherigen Versuche kann man nur den Schluss ziehen, dass jene Balantidien für Katzen nicht pathogen sind und dass sie sie selbst im kranken Zustande in keinerlei deutlich wahrnehmbarer Weise schädigen.

Der Uebertragungsmodus ist für den Menschen noch nicht aufgeklärt.

Bezüglich der Wirkung dieses Parasiten auf den Menschen sind die Ansichten der einzelnen Forscher noch sehr kontrovers; man kann sie derzeit in 3 Gruppen zusammenfassen:

I. Das Balantidium ist ein unschuldiger Bewohner des Darmes: MITTER, JANOWSKI, MAGGIORA, CASAGRANDI & BARBAGALLO.

II. Das Balantidium kann nur in sekundärer Weise schädigend einwirken, indem es sich auf eine schon erkrankte Schleimhaut niederlässt und durch seine lebhaften Bewegungen katarrhalische Entzündungen der Mucosa hervorruft: MALMSTEN, WOIT, ECKEGRANZ, LÖSCH, RAPCZEWSKY, ROOS, SIEVERS, WELAJEW, HENSCHEN, DEHIO (Balantidiencolitis), COLLMANN.

III. Dem Balantidium kommt eine pathogene Bedeutung zu. Für diese Ansicht treten mehr oder weniger bestimmt folgende Autoren ein: LEUCKART, GURWITSCH, TSCHIGAJEW, MOSLER, PEIPER, SHEGALEW, SOLOWJEW, STRONG, MUSGRAVE, ASKANAZY u. a., doch bestehen zwischen den einzelnen Ansichten der letztgenannten Autoren einige Differenzen. — Diese letztere Annahme dürfte die richtige sein.

In den häufigst beobachteten Fällen litten die Kranken an starken Darmkatarrhen mit Tenesmen, später stellen sich nicht selten Blutentleerungen ein und der Stuhlgang erfolgt ca. 20 mal in 24 Stunden. Definitive Heilung erfolgt selten, die Dauer mancher Krankheitsfälle betrug 20 Jahre. Nach den Untersuchungen von SOLOWJEW ist die

Serosa des Dickdarmes hyperämisch und reist beim leichten Druck auf den queren Teil des Grimmdarmes mit Leichtigkeit ein. Auf der Schleimhaut sind mehr als centimetergroße Exulzerationen mit blutroten Rändern zu beobachten (besonders im Rectumgebiete, dann Leber-Milzflexur und im Colon transversum). Aehnliche, tiefe, bis zur Subserosa reichende Geschwüre mit Balantidien beschreiben auch RAPCZEWSKY & WOIT, nach deren Angabe auch das Epithel stellenweise schwinden soll. Nach SOLOWJEW findet man im nekrotischen Gewebe keine Parasiten, diese dringen sonst tief in die Gewebslücken ein und werden nach demselben Autor bisweilen in dem erweiterten Lumen der Kapillaren und Venen der Submucosa beobachtet. Auch GURWITSCH untersuchte 7 Fälle verbunden mit heftigem Darmkatarrh und Diarrhöe sowie mit ulzerösen tief eindringenden Prozessen in der Dickdarmschleimhaut. Ferner hat DEHIO Balantidiendarmgeschwüre, die zu Darmblutungen mit tödlichem Ausgang führten, beschrieben. In der letzten Zeit mehren sich derartige Beobachtungen immer mehr und mehr. (STRONG, MUSGRAVE, ASKENAZY.) Neben strenger Diät werden Klysmata von Gerbsäure und Essigsäure empfohlen. Auch mit Chinininfusionen wurden günstige Resultate erzielt. Nach DEHIO encystieren sich die Balantidien nach Verabreichung von Filix mas und werden derart mit den Faeces entleert.

Litteratur.

ASKANAZY, M., Vortrag in d. biol. Sektion d. Phys. Gesellschaft, Königsberg 1902. Citiert nach BRAUN, »Tierische Parasiten«, 1903.

CASAGRANDI, V. & P. BARBAGALLO, Balant. coli etc. Catania 1896. 8°.

COLLMANN, B., Fünf Fälle von Balantid. coli im Darm d. Menschen. Inaug.-Diss., Königsberg 1900.

DEHIO, K., Ueber katarrhal. u. ulceröse Prozesse im Dickdarm d. Menschen u. s. w. Russ. Archiv f. Pathologie, Bd. 6.

EDGREN, Svenska läkaserälles kapet forhandl., 1885.

EKEGRANTZ, Nord. med. Arkiv, vol. 1, 1869.

GRASSI, B., Signif. patolog. d. protoz. parasit. dell' uomo. Atti acad. d. Lincei, IV. Sem., 1888, p. 86.

JANOWSKI, W., Ein Fall v. Balantid. coli im Stuhl. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 32, 1897, S. 415.

LEUCKART, R., Die menschlichen Parasiten, I. Aufl., Bd. 1, 1863, S. 147.

MALMSTEN, Infusor. als Intestinaltiere b. Menschen. Virch. Arch., Bd. 12, 1857, S. 302.

MITTER, J., Beitrag zur Kenntnis des Balantidium coli im menschl. Darmkanal. Inaug.-Diss., Kiel 1891.

SHEGALOW, P., Ein Fall von Balantidium coli bei einem 5jähr. Mädchen. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 49, 1899.

STRONG & MUSGRAVE, Preliminary note of a case of infection with Balantidium coli. Bull. of John Hopkins hospital, Baltimore 1901, vol. 12, Nr. 119, p. 30—32.

SOLOWJEW, Das Balantidium coli als Erreger chronischer Durchfälle. Centralbl. für Bakt., Bd. 29, S. 821—849, 1901. Hier ist ein vollständiges Litteraturverzeichnis zu finden!

STEIN, Organismus der Infusorien, Bd. 2, 1867, S. 320.

STOCKVIS, S., Paramecium in sputa. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., vol. 20, 1884.

TREILLE, Archives de méd. navale, vol. 24, 1875.

WISING, Nordiskt medizinsk. Arkiv, vol. 3, 1869.

ZUR NIEDEN, Centralbl. f. klin. Med., 1881.

Balantidium minutum Schaudinn.

Die Körpergestalt ist birnförmig oder oval, teilweise metabolisch Länge 0,02—0,032 mm, Breite 0,014—0,02 mm. Das Peristom ist dem des Bal. entozoon ähnlich, es ist eine schmale, vorne verbreiterte, hinten spitz zulaufende Spalte. Der rechte Seitenrand ist scharf konturiert, der linke läuft in eine dünne, hyaline Membran aus; am linken Peristomrand

inserieren auch die stärkeren, langen adoralen Wimpern, die mit Ausnahme der vordersten nach innen schlagen. Das Peristomfeld selbst ist wimperlos. Die 7—8 μ langen Cilien sind in Längsreihen angeordnet.

Der ganze Körper ist von einer stark lichtbrechenden Pellicula bedeckt, darunter liegt eine spärliche ektoplasmatische Alveolarlage, der noch eine Alveolarschicht folgt. Das Entoplasma ist körnerreich. Im Gegensatz zu Bal. coli, entozoon und elongatum hat Bal. minutum nur eine kontraktile Vakuole, die alle 25 Sek. pulsiert. Der zentral gelegene Macronucleus ist alveolär, deutlich färbbar, daneben liegt ein circa 1 μ großer Micronucleus., Teilung und Encystierung wurde von Schaudinn beobachtet. Die Cyste ist oval.

Der Parasit wurde in dem an Blutkörperchen und Schleim reichen Faeces eines 30jährigen, an Lungenspitzenaffektion und Hüftgelenkentzündung leidenden Mannes, der über Schmerzen vor dem Stuhlgang klagte, gefunden. Strong hat ihn auf den Philippinen ebenfalls beobachtet.

Litteratur.

Jakoby & Schaudinn, Ueber zwei neue Infusorien im Darm d. Menschen. Centralblatt f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, S. 487, 1899.

Nyctotherus faba Schaudinn.

Körpergestalt bohnenförmig, etwas abgeplattet. Länge 26—28 μ, Breite 16—18 μ, Dicke 10—12 μ. Das Peristom ist ein schmaler Längsspalt, der dicht am rechten Körperrande liegt; der linke Peristomrand führt große adorale Cilien. Die Peristomspalte geht in eine Schlund-

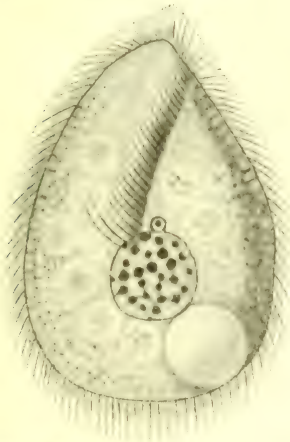


Fig. 80. Balantidium minutum (n. Schaudinn aus Doflein).

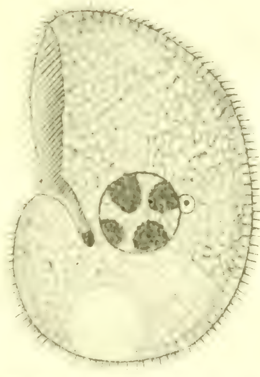


Fig. 81. Nyctotherus faba (n. Schaudinn aus Doflein).

einsenkung aus, in die die adoralen Cilien verlaufen. Das Tier scheint nur flüssige Nahrung aufzunehmen. Die Cilien sind kurz, 3—4 μ lang, eine Körperstreifung ist nicht wahrzunehmen. Die Ektoplasmaschicht ist sehr dünn, das Entoplasma ist grobmaschig und von Körnern durchsetzt.

Die kontraktile Vakuole entleert alle 18—20 Sekunden ihren Inhalt durch eine links befindliche Afterröhre. Das Chromatin des Hauptkernes ist zu 4—5 großen Klumpen vereinigt, die für diese Form sehr charakteristisch sind. Der Micronucleus liegt der Großkernmembran

dicht an. Teilungs- und Konjugationszustände wurden nicht beobachtet. Die Cyste ist oval. Charakteristisch für die Form ist die geringe Größe, der kurze Schlund und der eigenartige Bau des Macronucleus. Die Infusorien scheinen nicht im Mastdarm, sondern im Dünndarm oder gar im Duodenum vorzukommen und wurden zweimal bei Durchfall beobachtet. Eine pathogene Bedeutung scheint ihnen nicht zuzukommen.

Litteratur.

Jakoby & Schaudinn, Ueber zwei neue Infusorien im Darm d. Menschen. Centralblatt f. Bakt., I. Abt., Bd. 25, S. 487, 1899.

Sachregister*).

A

*) Bearbeitet von Stabsarzt Dr. HETSCH.

D

E

F

H

I

J

K

M

N

Q

R

S

T

U

V

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

